

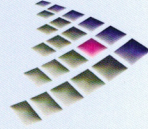


Xarelto®. Informationen für Zahnärzte

- Was ist Xarelto?
- Indikationen und Dosierungen
- Pharmakologische Eigenschaften
- Praktische Anwendung in der zahnärztlichen Praxis
- Perioperatives Management
- Expertenempfehlung und Studiendaten



▶ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.
Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über
das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte:
www.bfarm.de



Xarelto®

Vertrauen in Fortschritt

Was ist Xarelto®?

Xarelto (Rivaroxaban) ist ein direkter oraler Faktor-Xa-Inhibitor und kann für die Antikoagulation (AK) in den zugelassenen Indikationen als Alternative zu den niedermolekularen Heparinen (NMH) sowie den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) eingesetzt werden. Ob ein Patient Xarelto oder andere Antikoagulantien einnimmt, hat für Sie wichtige praktische Implikationen.

So vereinfacht die Einnahme von Xarelto das perioperative Management gegenüber einer Antikoagulation mit VKA wesentlich. Nachfolgend finden Sie die wichtigsten Informationen zu Xarelto.

Xarelto wird in Deutschland in folgenden Indikationen und Dosierungen vermarktet

Indikationen und Dosierungen

VHF

Schlaganfall-Prophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (VHF)

Xarelto 20 mg, 1 x tägl. 1 Tablette
15 mg, 1 x tägl. 1 Tablette bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer $KrCl$ von 15–49 ml/min



TVT

Behandlung von **Tiefen Venen-Thrombosen (TVT)** und Sekundär-Prophylaxe von TVT und LE*

Akutphase, Tag 1–21:
Xarelto 15 mg, 2 x tägl. 1 Tablette
Langzeit-Prophylaxe, ab Tag 22:
Xarelto 20 mg, 1 x tägl. 1 Tablette



LE

Behandlung* von **Lungenembolien (LE)** und Sekundär-Prophylaxe von TVT und LE*

15 mg, 1 x tägl. 1 Tablette bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer $KrCl$ von 15–49 ml/min, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko höher ist als das Rezidivrisiko

HTEP/ KTEP

Thrombose-Prophylaxe nach elektiver **Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operation (HTEP/KTEP)***

Xarelto 10 mg, 1 x tägl. 1 Tablette



ACS

Sekundär-Prophylaxe nach **akutem Koronarsyndrom (ACS)** mit erhöhten kardialen Biomarkern*

Xarelto 2,5 mg, 2 x tägl. 1 Tablette zusätzlich zur Plättchenhemmung (75–100 mg ASS/Tag plus 75 mg Clopidogrel/Tag** oder 75–100 mg ASS/Tag allein)



Die Einnahme von 15 mg und 20 mg erfolgt mit einer Mahlzeit

Falls Patienten nicht in der Lage sind, die Tabletten als Ganzes zu schlucken, können diese unmittelbar vor der Anwendung auch zerstoßen und mit Wasser oder Apfeimuss gemischt und dann eingenommen werden.

* Nicht empfohlen bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind od. eine Thrombolyse od. pulmonale Emboliektomie benötigen.
** oder übliche Tagesdosis Ticlopidin

Gegenanzeigen für den Einsatz von Xarelto®

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- akute, klinisch relevante Blutungen
- Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung (siehe Fachinformation)
- die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien, außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban oder wenn UFH gegeben wird, um die Durchgängigkeit eines Katheters zu erhalten (siehe Fachinformation)
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko verbunden sind, einschließlich Child Pugh B und C
- Schwangerschaft und Stillzeit
- **nur bei Sekundär-Prophylaxe nach ACS mit erhöhten kardialen Biomarkern:** anamnestischer Schlaganfall oder TIA

Die Anwendung von Xarelto® wird nicht empfohlen

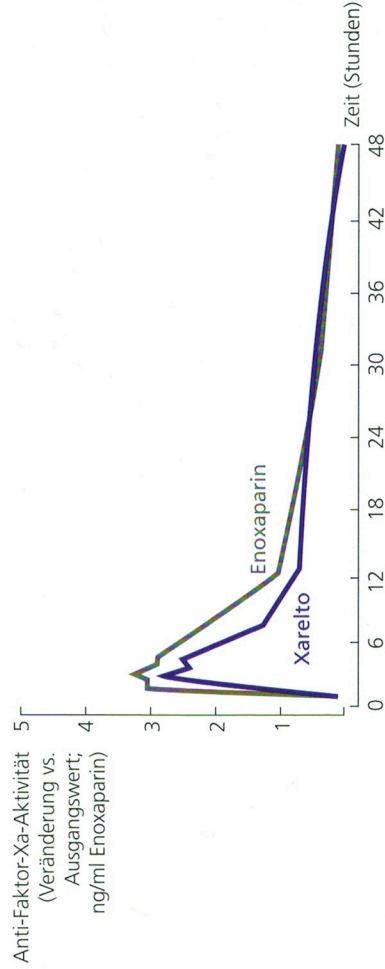
- **bei schwerer Nierenfunktionsstörung**
 $KrCl < 15$ ml/min
- **mit starken gleichzeitigen CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren:**
Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)
- **bei Patienten**, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, 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
 - Bronchiektasien oder pulmonaler Blutung in der Anamnese
- **da keine Daten vorliegen, bei Patienten**
 - unter 18 Jahren
 - mit künstlichen Herzklappen
 - mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Emboliektomie benötigen

Pharmakologische Eigenschaften

Klasse	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor
Verabreichung	Oral
Bioverfügbarkeit	80–100 % (gilt für 2,5 mg und 10 mg unabhängig von Mahlzeiten und für 15–20 mg bei Einnahme mit einer Mahlzeit)
Gerinnungsüberwachung	Nicht notwendig
Halbwertszeit	5–9 h bei jüngeren Individuen (11–13 h bei älteren Individuen)
Max. Plasmaspiegel erreicht	2–4 h
Renale Ausscheidung in Form von aktiver Substanz	ca. 33 %

Pharmakokinetik

Xarelto hat eine ähnliche Pharmakokinetik wie die niedermolekularen Heparine (NMH). Das heißt, dass die Wirkung schnell einsetzt, nach 2–4 Stunden das Maximum erreicht und auch rasch wieder absinkt.



Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Xarelto nimmt die Wirkung der Antikoagulation ähnlich rasch wie unter NMH auch wieder ab. Das heißt, nach 24 Stunden ist nur noch eine geringe Beeinflussung der Hämostase zu erwarten.¹ Zu diesem Zeitpunkt werden auch die globalen Blutgerinnungstests (PT, aPTT etc.) nicht mehr entscheidend beeinflusst. Nach Einnahme einer Dosis Xarelto hält die Thrombininhibition jedoch für mindestens 24 Stunden an. Abhängig von der individuellen HWZ ist Xarelto dennoch länger als 24 Stunden im Plasma. Es gilt die Faustregel, dass ein Arzneimittel nach ca. 5 HWZ eliminiert wird. Dies entspricht nach 5 HWZ einem Rest von 3,1 % der ursprünglich aufgenommenen Dosis.²

Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Xarelto nicht aussagekräftig und sollte deshalb nicht angewendet werden.

Weder die C_{max} noch die PT sind aussagekräftig für das individuelle Blutungsrisiko eines mit Rivaroxaban behandelten Patienten.

Sobald Xarelto abgesetzt ist, kann eine zuverlässige INR-Bestimmung erfolgen, wenn die letzte Einnahme mindestens 24 Stunden zurückliegt.

Was ändert sich für Sie in der zahnärztlichen Praxis, wenn Ihr Patient mit Xarelto® antikoaguliert wird?

Es besteht ein grundlegender Unterschied zu einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA): Unter VKA kann die Hämostase nach der Einnahme der letzten Tablette noch tagelang beeinträchtigt sein. Das ist bei Xarelto nicht der Fall. Dies liegt an der deutlich kürzeren Halbwertszeit von Xarelto. Die Änderungen in der täglichen Routine werden aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Antikoagulation mit

NMH oder VKA	Xarelto
Sie führen den Eingriff unter voller Antikoagulation durch.	Xarelto braucht ebenfalls nicht abgesetzt zu werden.
Sie planen den Eingriff am Morgen/ in der ersten Wochenhälfte, damit bei Komplikationen der Tag/ die Woche noch vor Ihnen liegt.	Dies ist auch bei einem Xarelto-Patienten eine gute Vorsichtsmaßnahme.
Sie bestimmen vor dem Eingriff die INR.	Entfällt
Sie klären die Komedikation mit Blick auf eine zusätzliche Plättchenhemmung und damit eine Erhöhung des Blutungsrisikos ab.	Sie verfahren genau gleich.
Sie entscheiden sich für eine Unterbrechung der AK mit VKA und stellen den Patienten auf niedermolekulare Heparine um (Bridging).	Ein Bridging ist bei Xarelto nicht notwendig. Sie folgen einfach den Anweisungen für das perioperative Management.
Bei Blutungen wenden Sie während und nach der Behandlung bestimmte lokale Blutstillungsmethoden an.	Sie verfahren genau gleich.

Perioperatives Management beim Absetzen der Antikoagulation

Vor dem zahnärztlichen Eingriff

Bei Einnahme von 10/15/20 mg

Zwischen der letzten Einnahme von Xarelto und der OP sollten mindestens 24 Stunden liegen, falls dies möglich und aus klinischer Sicht vertretbar ist.¹



10/15/20 mg

mindestens 24 h vor OP absetzen

frühestens 6 h nach dem Eingriff

Bei einer 2,5 mg 2 x täglichen Dosierung nach ACS

Xarelto mindestens 12 Stunden vor OP absetzen, falls dies möglich und aus klinischer Sicht vertretbar ist. Die Thrombozytenaggregationshemmer sollten entsprechend der Verschreibungsinformation des Herstellers abgesetzt werden.¹



2 x 2,5 mg

mindestens 12 h vor OP absetzen

frühestens 6 h nach dem Eingriff

Nach dem zahnärztlichen Eingriff

Xarelto möglichst bald (jedoch nicht früher als 6 Stunden nach dem Eingriff) wieder verabreichen, falls die klinische Situation dies erlaubt und eine angemessene Hämostase eingesetzt hat.

Hinweise zu Maßnahmen bei allgemeinen Blutungen gemäß Fachinformation Erste Maßnahmen

Verschieben der nächsten Einnahme; falls erforderlich, Therapie unterbrechen

Weitere Maßnahmen*

- symptomatische Behandlung wie mechanische Kompression (z. B. bei schwerer Epistaxis)
- chirurgische Hämostase mit Verfahren zur Blutungskontrolle, Flüssigkeitsersatz und Kreislaufunterstützung
- Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrat, gefrorenes Frischplasma, Thrombozytenkonzentrat), abhängig von einhergehender Anämie oder Koagulopathie

Bei Versagen der Gegenmaßnahmen

Wenn eine Blutung durch die o. g. Maßnahmen nicht beherrscht werden kann, sollte die Gabe 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. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Abhängigkeit der Besserung der Blutung erwogen und titriert werden.

Zur Zeit liegen jedoch nur wenige klinische Erfahrungen mit der Anwendung dieser Produkte bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten vor.

¹ Fachinformationen Xarelto 10 mg, FI/14, Mai 2015; Xarelto 15 mg und 20 mg, FI/15, Juli 2015

¹ Fachinformation Xarelto 2,5 mg, FI/6, Mai 2015
* Alle Maßnahmen sind immer individuell an Schweregrad und Blutungsort anzupassen.

Ungeeignete Maßnahmen

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban beeinflussen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Tranexamsäure, aber keine Erfahrungen mit Aminokapronsäure und Aprotinin bei Patienten vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es gibt weder wissenschaftliche Gründe für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Gabe des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

Expertenempfehlungen und Studiendaten zu zahnärztlichen Eingriffen unter Xarelto 15/20 mg

Interventionen ohne klinisch relevantes Blutungsrisiko und/ oder wenn eine angemessene lokale Hämostase möglich ist (z. B. Extraktionen von 1–3 Zähnen, Parodontalchirurgie, Abszessinzipien, Implantat-Einsatz) können nach Expertenmeinung ohne Unterbrechung der Antikoagulation zum Zeitpunkt des Talspiegels von Xarelto (z. B. 24 Stunden nach der letzten Einnahme) durchgeführt werden, jedoch nicht zu Peakkonzentrationen.^{1,2}

Alternativ kann die Intervention 18–24 Stunden nach der letzten Einnahme von Xarelto geplant werden, um dann 6 Stunden nach der Intervention wieder mit der Einnahme zu beginnen. In solchen Fällen sollte der Patient die Klinik nur nach vollständiger Hämostase verlassen. Der Patient sollte dann über den normalen postprozeduralen Ablauf aufgeklärt werden sowie über Maßnahmen, wie z. B. Kontaktieren des Zahnarztes, für den Fall einer Blutung, die nicht spontan zum Stillstand kommt. Der Zahnarzt (oder ein informierter Kollege/Kollegin) sollte für solche Fälle zur Verfügung stehen.¹

Für Prozeduren mit niedrigem Blutungsrisiko (z. B. mit einer niedrigen Blutungsfrequenz und/ oder geringen klinischen Folgen) empfehlen Experten die letzte Einnahme von Xarelto 24 Stunden vor einer elektiven Prozedur bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.¹

Für Prozeduren mit Risiko für eine schwere Blutung (z. B. mit einer hohen Blutungsfrequenz und/ oder bedeutender klinischer Folgen) wird die letzte Einnahme 48 Stunden vor der Prozedur empfohlen.¹

Bei Patienten mit einer KfCl von 15–30 ml/min empfehlen Experten eine längere Unterbrechung der Einnahme als 24 Stunden sowohl für Interventionen mit niedrigem als auch hohem Blutungsrisiko, z. B. letzte Einnahme \geq 36 Stunden bzw. \geq 48 Stunden.¹

Lokale blutstillende Maßnahmen nach zahnärztlichen Interventionen präventiv oder bei auftretenden Blutungen^{1,2}

- sanfte Mundspülung mit 10 ml Tranexamsäure 5%, 4 x am Tag für bis zu 5 Tage.
- kauen auf steriler mit 5%iger Tranexamsäure getränkter Gaze für 30–60 min, eventuell wiederholen 3 x täglich für bis zu 4 Tage.

1 Heidbuchel et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin antagonists anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015

2 Gomez-Moreno et al. Dental implant surgery in patients treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. Clin. Oral Impl. Res. 00, 2015; 1–4

1 Heidbuchel et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin antagonists anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015

2 Gomez-Moreno et al. Dental implant surgery in patients treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. Clin. Oral Impl. Res. 00, 2015; 1–4