



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/230698/2013
EMA/H/C/000944

Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

Xarelto

Rivaroxaban

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Xarelto. Hierin wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Arzneimittel beurteilt hat, um zu seinem befürwortenden Gutachten zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und seinen Empfehlungen zu den Anwendungsbedingungen für Xarelto zu gelangen.

Was ist Xarelto?

Xarelto ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Rivaroxaban enthält. Es ist als Tabletten (2,5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg) erhältlich.

Wofür wird Xarelto angewendet?

Xarelto wird bei Erwachsenen angewendet:

- zur Vorbeugung von venösen Thromboembolien (VTE, Bildung von Blutgerinnseln in den Venen) bei Patienten nach Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen;
- zur Vorbeugung von Schlaganfällen (verursacht durch Blutgerinnsel im Gehirn) und systemischer Embolie (Blutgerinnsel in Blutgefäßen) bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (schnelle, unregelmäßige Kontraktionen der oberen Herzkammern);
- zur Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT, Blutgerinnsel in einer tiefen Vene, üblicherweise im Bein) und von Lungenembolie (Blutgerinnsel in den Blutgefäßen, die die Lunge versorgen) sowie zur Vorbeugung des Wiederauftretens von TVT und Lungenembolie;
- zur Vorbeugung atherothrombotischer Ereignisse (Probleme, die durch Blutgerinnsel und Arterienverkalkung verursacht werden) nach einem akuten Koronarsyndrom. Unter „akutem Koronarsyndrom“ versteht man eine Gruppe von Erkrankungen, einschließlich instabiler Angina (schwere Brustschmerzen) und Herzinfarkt. Es wird zusammen mit Arzneimitteln zur Vorbeugung von Blutgerinnseln (sogenannten Thrombozytenaggregationshemmern) angewendet.



Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

Wie wird Xarelto angewendet?

Wird Xarelto zur Vorbeugung venöser Thromboembolien bei Patienten angewendet, die sich einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen, beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Die Behandlung mit Xarelto sollte sechs bis zehn Stunden nach der Operation beginnen, vorausgesetzt, der Patient blutet an der Operationsstelle nicht mehr. Die Behandlung sollte nach einer Hüftgelenkersatzoperation fünf Wochen lang und nach einer Kniegelenkersatzoperation zwei Wochen lang fortgesetzt werden. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Bei der Anwendung zur Vorbeugung von Schlaganfällen oder systemischer Embolie bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern beträgt die empfohlene Dosis 20 mg einmal täglich. Die Behandlung mit Xarelto sollte unter der Voraussetzung fortgesetzt werden, dass der Nutzen gegenüber dem Blutungsrisiko überwiegt. Die Tabletten werden mit den Mahlzeiten eingenommen.

Wird Xarelto zur Behandlung von TVT und Lungenembolie bzw. zur Vorbeugung des Wiederauftretens von TVT und Lungenembolie angewendet, beträgt die empfohlene Dosis bei der Anfangsbehandlung akuter TVT 15 mg zweimal täglich während der ersten drei Wochen und anschließend 20 mg einmal täglich. Die Tabletten werden mit den Mahlzeiten eingenommen.

Wird Xarelto zur Vorbeugung atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten angewendet, die ein akutes Koronarsyndrom hatten, beträgt die empfohlene Dosis 2,5 mg zweimal täglich. Xarelto sollte entweder in Kombination mit Aspirin oder zusammen mit Aspirin und Clopidogrel oder Aspirin und Ticlopidin eingenommen werden. Mit der Behandlung sollte so bald wie möglich, nachdem sich das akute Koronarsyndrom stabilisiert hat, begonnen werden. Der Nutzen der laufenden Behandlung sollte regelmäßig von dem behandelnden Arzt gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung muss die Xarelto-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Wie wirkt Xarelto?

Bei Patienten, die sich einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen, und Patienten mit Vorhofflimmern, TVT oder Lungenembolie oder die ein akutes Koronarsyndrom hatten, besteht das Risiko, dass sich Blutgerinnsel bilden oder erneut bilden und in einen anderen Körperteil wandern. Der Wirkstoff in Xarelto, Rivaroxaban, ist ein Faktor-Xa-Hemmer. Er blockiert also Faktor Xa, ein Enzym, das an der Bildung von Thrombin beteiligt ist. Thrombin spielt im Blutgerinnungsprozess eine zentrale Rolle. Durch die Hemmung von Faktor-Xa sinkt der Thrombin-Spiegel, wodurch sich das Risiko einer Blutgerinnselbildung in den Venen und Arterien verringert und vorhandene Blutgerinnsel behandelt werden.

Wie wurde Xarelto untersucht?

Zur Vorbeugung von VTE nach einer Operation wurde Xarelto in drei Hauptstudien, zwei bei Patienten, die sich einer Hüftgelenkersatzoperation unterzogen, und einer bei Patienten, die sich einer Kniegelenkersatzoperation unterzogen, mit Enoxaparin (einem anderen Arzneimittel zur Vorbeugung der Blutgerinnselbildung) verglichen. Bei Hüftgelenkersatzoperation wurde in der ersten Studie eine fünfwöchige Xarelto-Behandlung mit einer fünfwöchigen Enoxaparin-Behandlung bei etwa 4 500 Patienten, in der zweiten Studie eine fünfwöchige Xarelto-Behandlung mit einer zweiwöchigen Enoxaparin-Behandlung bei etwa 2 500 Patienten verglichen. In der dritten Studie wurde eine zweiwöchige Xarelto-Behandlung mit einer zweiwöchigen Enoxaparin-Behandlung bei etwa 2 500 Patienten, die sich einer Kniegelenkersatzoperation unterzogen, verglichen. In allen Studien

wurde die Wirksamkeit anhand der Anzahl der Patienten gemessen, die entweder in den Venen oder in der Lunge Blutgerinnsel hatten oder die aus irgendeinem Grund während der Behandlung verstarben.

Bei der Vorbeugung von Schlaganfällen und systemischer Embolie wurde Xarelto in einer Hauptstudie bei 14 264 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit Warfarin (einem anderen Arzneimittel zur Vorbeugung gegen die Bildung von Blutgerinnseln) verglichen. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Anzahl der Patienten, die entweder einen Schlaganfall oder ein Blutgerinnsel in einem Blutgefäß hatten.

Hinsichtlich TVT und Lungenembolie wurde Xarelto in zwei Hauptstudien bei 3 449 Patienten mit akuter TVT bzw. 4 833 Patienten mit Lungenembolie mit Enoxapirin, das in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, VKA, gegeben wurde, verglichen. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Anzahl der Patienten, bei denen entweder eine TVT oder eine Lungenembolie wiederauftrat.

Bei der Vorbeugung von atherothrombotischen Ereignissen bei Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom hatten, wurde Xarelto in einer Hauptstudie mit über 15 000 Patienten, die vor Kurzem ein akutes Koronarsyndrom hatten, mit Placebo (einer Scheinbehandlung) verglichen. Alle Patienten erhielten auch Standard-Thrombozytenaggregationshemmer. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Anzahl der Patienten, bei denen im Verlauf der Studie ein „Ereignis“ wie ein Herzinfarkt oder Schlaganfall auftrat oder die infolge von Herzproblemen starben.

Welchen Nutzen hat Xarelto in diesen Studien gezeigt?

In den drei Hauptstudien mit den Patienten, die sich einer Operation unterzogen, beugte Xarelto der Bildung von Blutgerinnseln bzw. dem Tod wirksamer vor als Enoxaparin. In der ersten Studie zur Hüftgelenkersatzoperation hatte 1 % der Patienten, die die Behandlung mit Xarelto abgeschlossen hatten, entweder Blutgerinnsel oder verstarb (18 von 1 595), verglichen mit 4 % der Patienten, die Enoxaparin erhielten (58 von 1 558). In der zweiten Studie hatten 2 % der Patienten unter Xarelto Blutgerinnsel oder verstarben (17 von 864), verglichen mit 9 % der Patienten unter Enoxaparin (81 von 869). Nach Kniegelenkersatzoperationen hatten 10 % der Patienten unter Xarelto Blutgerinnsel oder verstarben (79 von 824), verglichen mit 19 % der Patienten unter Enoxaparin (166 von 878).

In der Studie bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern hatten 2,7 % (188 von 6 958) der mit Xarelto behandelten Patienten entweder einen Schlaganfall oder ein Blutgerinnsel in einem Blutgefäß, verglichen mit 3,4 % (241 von 7 004) der Patienten, die Warfarin erhielten.

In der Studie bei Patienten mit akuter TVT trat bei 2,1 % (36 von 1 731) der Patienten eine TVT oder Lungenembolie wieder auf, verglichen mit 3,0 % (51 von 1 718) der Patienten unter Enoxaparin/VKA. In der Studie bei Patienten mit Lungenembolie trat bei 2,1 % (50 von 2 419) der Patienten unter Xarelto entweder eine TVT oder eine Lungenembolie wieder auf, verglichen mit 1,8 % (44 von 2 413) der Patienten unter Enoxaparin/VKA.

In der Studie mit Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom hatten, kam es bei 6,1 % (313 von 5 114) der mit Xarelto behandelten Patienten im Verlauf der Studie zu einem „Ereignis“ wie Herzinfarkt oder Schlaganfall oder zum Tod infolge von Herzproblemen, verglichen mit 7,4 % (376 von 5 113) der Patienten, die Placebo erhielten.

Welches Risiko ist mit Xarelto verbunden?

Sehr häufige Nebenwirkungen von Xarelto (beobachtet bei 1 bis 10 von 100 Patienten) sind Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Blutungen an verschiedenen Körperteilen, Hypotonie (niedriger Blutdruck), Hämatom (Blutansammlung unter der Haut), Magen- und Bauchschmerzen, Dyspepsie (Sodbrennen), Nausea (Übelkeit), Verstopfung, Diarrhö (Durchfall), Erbrechen, Pruritus (Juckreiz), Ausschlag,

Ekchymose (Hautblutung), Gliederschmerzen, eingeschränkte Nierenfunktion, Fieber, peripheres Ödem (Schwellung, vor allem der Fußgelenke und Füße), allgemeine Schwäche und verminderte Tatkraft, erhöhte Blutwerte einiger Leberenzyme und Austreten von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde bei Patienten, die sich einer Operation unterzogen hatten.

Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Xarelto berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Xarelto darf nicht bei Patienten angewendet werden, die überempfindlich (allergisch) gegen Rivaroxaban oder einen der sonstigen Bestandteile sind. Es darf weder bei Patienten angewendet werden, die bluten, noch bei Patienten, die eine Lebererkrankung oder einen Zustand in Verbindung mit einem erhöhten Blutungsrisiko haben. Xarelto darf, außer unter besonderen Bedingungen, nicht mit anderen, Antikoagulanzen genannten Arzneimitteln zur Vorbeugung von Blutgerinnseln angewendet werden. Xarelto darf nicht bei Schwangeren oder stillenden Müttern angewendet werden. Die vollständige Auflistung der Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Warum wurde Xarelto zugelassen?

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Xarelto gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren Anwendung von Xarelto ergriffen?

Der Hersteller von Xarelto wird ein Paket mit Schulungsmaterial Ärzten zur Verfügung stellen, die voraussichtlich Xarelto für Patienten mit Vorhofflimmern, TVT oder Lungenembolie oder die ein akutes Koronarsyndrom hatten, verschreiben; dieses Schulungsmaterial enthält wichtige Sicherheitsinformationen, unter anderem zum Risiko der Blutung während der Behandlung mit Xarelto und wie man dieses Risiko bewältigt. Die verschreibenden Ärzte werden auch eine Patienten-Informationskarte erhalten, die die wichtigsten Sicherheitshinweise für Patienten enthält und die sie Patienten, die Xarelto erhalten, aushändigen.

Das Unternehmen wird ferner eine breit angelegte Studie durchführen, um mehr Daten zur Sicherheit von Xarelto zu erheben, wenn es bei Patienten angewendet wird, die ein akutes Koronarsyndrom hatten.

Weitere Informationen über Xarelto

Am 30. September 2008 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xarelto in der gesamten Europäischen Union.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Xarelto finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Xarelto benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 05-2013 aktualisiert.