1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto® 15 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 15 mg Rivaroxaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 24,13 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Rote, runde, bikonvexe Tabletten (6 mm Durchmesser, 9 mm Wölbungsradius), die auf der einen Seite mit dem BAYER-Kreuz und auf der anderen Seite mit "15" und einem Dreieck gekennzeichnet sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese.

Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE-Patienten siehe Abschnitt 4.4.)

Kinder und Jugendliche
Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 bis 50 kg nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen
Die empfohlene Dosis ist 20 mg einmal täglich, was auch der empfohlenen Maximaldosis entspricht.

Die Therapie mit Xarelto sollte über längere Zeit hinweg fortgesetzt werden, vorausgesetzt, der Nutzen der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien überwiegt das Risiko einer Blutung (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, sollte der Patient Xarelto sofort einnehmen und am nächsten Tag mit der täglichen Einzeldosis wie empfohlen fortfahren. Es sollte keine doppelte Dosis an einem Tag eingenommen werden, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

Behandlung von TVT, Behandlung von LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen
Die empfohlene Dosis zur Initialbehandlung von akuten TVT oder LE ist 15 mg zweimal täglich innerhalb der ersten drei Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich für die Weiterbehandlung sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE.

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. kürzliche größere Operation oder Trauma) hervorgerufen wurde. Eine längere Therapiedauer sollte bei Patienten mit provozierter TVT oder LE, die nicht durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren hervorgerufen wurde, mit unprovozierter TVT oder LE, oder bei Patienten, die eine Vorgeschichte mit rezidivierenden TVT oder LE haben, in Erwägung gezogen werden.

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 einmal 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 Xarelto 10 mg einmal täglich eine rezidivierende TVT oder LE aufgetreten ist, sollte eine Dosierung von Xarelto 20 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden.

Die Therapiedauer und die Auswahl der Dosierung sollten individuell nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegenüber dem Blutungsrisiko erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

	Zeitdauer	Dosierungsschema	Tagesgesamtdosis
Behandlung und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE	Tag 1-21	15 mg zweimal täglich	30 mg
	Ab Tag 22	20 mg einmal täglich	20 mg
Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE	Nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie der TVT oder LE	10 mg einmal täglich oder 20 mg einmal täglich	10 mg oder 20 mg

Um nach Tag 21 den Wechsel der Dosierung von 15 mg auf 20 mg zu unterstützen, ist zur Behandlung von TVT/LE eine 4-Wochen-Starterpackung Xarelto verfügbar.

Wenn eine Dosis während der Behandlungsphase, in der 15 mg zweimal täglich eingenommen werden (Tag 1 - 21), vergessen wurde, sollte der Patient Xarelto sofort einnehmen, um die Tagesdosis von 30 mg Xarelto sicherzustellen. In diesem Fall können zwei 15-mg-Tabletten auf einmal eingenommen werden. Der Patient sollte am nächsten Tag mit der regulären Einnahme von 15 mg zweimal täglich wie empfohlen fortfahren.

Wenn eine Dosis während der Behandlungsphase, in der einmal täglich eingenommen werden soll, vergessen wurde, sollte der Patient Xarelto sofort einnehmen und am nächsten Tag mit der regulären Einnahme einmal täglich wie empfohlen fortfahren.
Es sollte keine doppelte Dosis an einem Tag eingenommen werden, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen
Die Behandlung mit Xarelto bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sollte nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Dosis für Kinder und Jugendliche richtet sich nach dem Körpergewicht.

- Körpergewicht zwischen 30 und 50 kg:
  Es wird eine einmal tägliche Dosis von 15 mg Rivaroxaban empfohlen. Dies ist die maximale Tagesdosis.
- Körpergewicht von 50 kg oder mehr:
  Es wird eine einmal tägliche Dosis von 20 mg Rivaroxaban empfohlen. Dies ist die maximale Tagesdosis.
- Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg siehe die Fachinformation von Xarelto Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Das Gewicht des Kindes ist zu überwachen und die Dosis regelmäßig zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass eine therapeutisch wirksame Dosis beibehalten wird. Dosisanpassungen sollten nur auf der Grundlage von Änderungen des Körpergewichts vorgenommen werden.

Die Behandlung sollte bei Kindern und Jugendlichen über mindestens 3 Monate fortgesetzt werden. Die Behandlung kann auf bis zu 12 Monate ausgedehnt werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Es liegen keine Daten zu Kindern vor, die eine Dosisreduktion nach 6-monatiger Behandlung unterstützen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer über 3 Monate hinaus fortgesetzten Therapie sollte individuell beurteilt werden, wobei das Risiko für eine rezidivierende Thrombose gegen das potenzielle Blutungsrisiko abzuwägen ist.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte diese sobald 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.

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

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien:
  Die VKA-Behandlung sollte beendet und die Xarelto-Therapie begonnen werden, sobald die *International Normalised Ratio* (INR) ≤ 3,0 ist.
- Behandlung von TVT, LE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Erwachsenen und Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen:
  Die VKA-Behandlung sollte beendet und die Xarelto-Therapie begonnen werden, sobald die INR ≤ 2,5 ist.

Wenn Patienten von VKAs auf Xarelto umgestellt werden, werden die INR-Werte nach der Einnahme von Xarelto fälschlicherweise erhöht sein. Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Xarelto nicht aussagekräftig und sollte deshalb nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Umstellung von Xarelto auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Xarelto auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Xarelto zu einer erhöhten INR beitragen kann.
Bei Patienten, die von Xarelto auf VKA umgestellt werden, sollte der VKA gleichzeitig verabreicht werden, bis die INR ≥ 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. Bei Patienten, die gleichzeitig Xarelto und VKA einnehmen, sollte die INR-Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergehenden Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Xarelto erfolgen. Sobald Xarelto abgesetzt ist, kann eine zuverlässige INR-Bestimmung erfolgen, wenn die letzte Einnahme mindestens 24 Stunden zurückliegt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Kinder, die von Xarelto auf VKA umgestellt werden, müssen die Einnahme von Xarelto bis 48 Stunden nach der ersten Dosis des VKA fortsetzen. Nach zweitägiger gleichzeitiger Anwendung sollte vor der nächsten vorgesehenen Xarelto-Dosis eine INR-Messung erfolgen. Es wird geraten, die gleichzeitige Anwendung von Xarelto und dem VKA fortzusetzen, bis die INR ≥ 2,0 ist. Sobald Xarelto abgesetzt ist, kann eine zuverlässige INR-Bestimmung erfolgen, wenn die letzte Einnahme 24 Stunden zurückliegt (siehe oben und Abschnitt 4.5).

Umstellung von parenteral verabreichten Antikoagulanzien auf Xarelto
Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die momentan ein parenterales Antikoagulans verabreicht bekommen, ist das parenterale Antikoagulans abzusetzen. Mit Xarelto ist 0 bis 2 Stunden vor dem Zeitpunkt, zu dem die nächste geplante Verabreichung des parenteralen Arzneimittels (z.B. niedermolekulare Heparine) fällig wäre, oder zum Zeitpunkt des Absetzens eines kontinuierlich verabreichten parenteralen Arzneimittels (z.B. intravenös verabreichtes unfraktioniertes Heparin) zu beginnen.

Umstellung von Xarelto auf parenteral verabreichte Antikoagulanzien
Xarelto sollte abgesetzt und die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans zu dem Zeitpunkt verabreicht werden, an dem die nächste Xarelto Dosis eingenommen werden sollte.

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörungen
Erwachsene
Die begrenzten klinischen Daten von Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) weisen auf signifikant erhöhte Rivaroxaban Plasmakonzentrationen hin. Deshalb ist Xarelto bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit einer mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min) oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) werden die folgenden Dosierungen empfohlen:

- Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern beträgt die empfohlene Dosis 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2).
- Zur Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE: Patienten sollten in den ersten 3 Wochen mit 15 mg zweimal täglich behandelt werden. Anschließend, wenn die empfohlene Dosierung 20 mg einmal täglich ist, sollte eine Dosisreduktion von 20 mg einmal täglich auf 15 mg einmal täglich dann in Erwägung gezogen werden, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko des Patienten höher ist als das Risiko für rezidivierende TVT und LE. Die Empfehlung zur Anwendung von 15 mg basiert auf einer PK-Modellierung und wurde nicht in klinischen Studien getestet (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).
- Wenn die empfohlene Dosierung 10 mg einmal täglich ist, ist zu dieser Dosierung keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

- Kinder und Jugendliche mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate 50 - 80 ml/min/1,73 m^2): Gemäß den Daten zu Erwachsenen und begrenzten Daten zu Kindern und Jugendlichen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
- Kinder und Jugendliche mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m^2): Die Anwendung von Xarelto wird nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörungen
Xarelto ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).
Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern mit Leberfunktionsstörung vor.

Ältere Patienten
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Körpergewicht
Keine Dosisanpassung bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2)
Bei Kindern und Jugendlichen richtet sich die Dosis nach dem Körpergewicht.

Geschlecht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Patienten, die kardiovertiert werden sollen
Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Xarelto begonnen oder fortgesetzt werden.
Wenn sich die Kardioversionsstrategie auf eine transösophageale Echokardiographie (TEE) stützt, sollte die Xarelto-Behandlung bei Patienten, die bisher nicht mit Antikoagulanzien behandelt wurden, spätestens 4 Stunden vor der Kardioversion begonnen werden, um eine adäquate Antikoagulation sicher zu stellen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). **Für jeden Patienten** sollte vor der Kardioversion die Bestätigung eingeholt werden, dass Xarelto wie verschrieben eingenommen wurde. Bei Entscheidungen bezüglich Therapiebeginn und Therapiedauer sollten etablierte Leitlinienempfehlungen zum Umgang mit Antikoagulanzien bei Patienten, die kardiovertiert werden, in Betracht gezogen werden.

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 PCI mit Stentimplantation unterziehen, gibt es begrenzte Erfahrungen mit einer reduzierten Dosis von 15 mg Xarelto einmal täglich (oder 10 mg Xarelto einmal 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto bei Kindern im Alter von 0 bis < 18 Jahren im Anwendungsgebiet Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren in anderen Anwendungsgebieten als der Behandlung von VTE und Prophylaxe von deren Rezidiven nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Erwachsene
Xarelto ist zum Einnehmen.
Die Tabletten sind mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Zerkleinern von Tabletten
Falls Patienten nicht in der Lage sind, die Tabletten als Ganzes zu schlucken, können Xarelto-Tabletten unmittelbar vor der Anwendung auch zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus gemischt und dann eingenommen werden. Unmittelbar nach Einnahme der zerstoßenen Xarelto-Filmtabletten zu 15 mg oder 20 mg sollte Nahrung aufgenommen werden.
Zerstoßene Tabletten können auch über eine Magensonde verabreicht werden (siehe Abschnitte 5.2 und 6.6).

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 30 und 50 kg
Xarelto ist zum Einnehmen.
Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette mit Flüssigkeit zu schlucken. Sie sollte außerdem mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten in einem Abstand von ca. 24 Stunden eingenommen werden.

Falls der Patient die Dosis sofort wieder ausspuckt oder sich innerhalb von 30 Minuten nach Dosisgabe erbricht, sollte eine neue Dosis gegeben werden. Erbricht sich der Patient jedoch mehr als 30 Minuten nach der Einnahme, sollte die Dosis nicht erneut verabreicht und die nächste Dosis wie vorgesehen eingenommen werden.

Die Tablette darf nicht geteilt werden, um eine Teildosis der Tablette zu erhalten.

Zerkleinern von Tabletten
Falls Patienten nicht in der Lage sind, die Tabletten als Ganzes zu schlucken, sollte Xarelto Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet werden.
Wenn die Suspension zum Einnehmen nicht sofort verfügbar ist und Dosen von 15 mg oder 20 mg Rivaroxaban verschrieben wurden, können diese durch Zerstoßen der 15 mg oder 20 mg Tablette und nachfolgendem Mischen mit Wasser oder Apfelmus unmittelbar vor der Anwendung hergestellt und dann eingenommen werden.
Zerstoßene Tabletten können über eine nasogastrale Sonde oder eine Magensonde verabreicht werden (siehe Abschnitte 5.2 und 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Akute, klinisch relevante Blutungen.

Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem 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 sein.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzien, z.B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzien (Warfarin, Dabigatranetexilat, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitt 5.2).

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Blutungsrisiko
Wie bei anderen Antikoagulanzien sollten Patienten, die Xarelto einnehmen, sorgfältig auf Blutungsanzeichen beobachtet werden.

Bei Fällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird empfohlen, es mit Vorsicht einzusetzen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.9).

In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gingivale, gastrointestinale, urogenitale einschließlich ungewöhnlicher vaginaler oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Rivaroxaban häufiger beobachtet als unter VKA Behandlung. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkulter Blutungen und zur Bestimmung der klinischen Bedeutung offenkundiger Blutungen von Nutzen sein, wenn dieses für angemessen gehalten wird.

Verschiedene Untergruppen von Patienten, die unten näher beschrieben werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Diese Patienten müssen von Beginn der Behandlung an sorgfältig auf Anzeichen und Symptome für Blutungskomplikationen und Anämien überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).
Bei jedem ungeklärten Hämoglobin- oder Blutdruckabfall sollte nach einer Blutungsquelle gesucht werden.

Obwohl die Anwendung von Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten, quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel dann in Ausnahmesituationen hilfreich sein, wenn die Kenntnis der Rivaroxaban-Exposition helfen kann, klinische Entscheidungen zu treffen, z.B. bei Überdosierung und Notfalloperationen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Es liegen nur begrenzte Daten bei Kindern mit einer Hirnvenen- und Sinusthrombose vor, die eine ZNS-Infektion haben (siehe Abschnitt 5.1). Das Blutungsrisiko sollte vor und während der Therapie mit Rivaroxaban sorgfältig abgewogen werden.

Nierenfunktionsstörungen
Bei erwachsenen Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kann der Rivaroxaban Plasmaspiegel signifikant erhöht sein (im Mittel 1,6-fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Xarelto mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Xarelto sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban-Plasmaspiegeln führen (siehe Abschnitt 4.5).
Bei Kindern und Jugendlichen mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m^2) wird die Anwendung von Xarelto nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
Bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) oder HIV-Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir) erhalten, wird die Anwendung von Xarelto nicht empfohlen. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp und können daher die Plasmakonzentration von Rivaroxaban in einem klinisch relevanten Ausmaß erhöhen (im Mittel 2,6-fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln wie nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSARs), Acetylsalicylsäure und Thrombozytenaggregationshemmern oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) behandelt werden. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine angemessene prophylaktische Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Weitere 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
- Bronchiektasien 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 einer Rivaroxaban-Therapie in Verbindung gebracht.
Bei Patienten mit malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko ist die Anwendung von Rivaroxaban kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit künstlichen Herzklappen
Rivaroxaban sollte nicht zur Thromboprophylaxe bei Patienten angewendet werden, bei denen kürzlich eine Transkatheter-Aorten-

klappen-Implantation (TAVI) durchgeführt wurde. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto wurden bei Patienten mit künstlichen Herzklappen nicht untersucht; daher liegen keine Daten vor, die eine angemessene antikoagulatorische Wirkung von Xarelto in dieser Patientengruppe belegen. Die Behandlung mit Xarelto wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom
Direkt wirkende orale Antikoagulanzien, einschließlich Rivaroxaban werden nicht für Patienten mit einer Thrombose in der Krankheitsgeschichte, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom diagnostiziert wurde, empfohlen. Insbesondere bei dreifach positiven Patienten (für Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein I-Antikörper) könnte eine Behandlung mit direkt wirkenden oralen Antikoagulanzien im Vergleich mit einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einer erhöhten Rate rezidivierender thrombotischer Ereignisse verbunden sein.

Patienten, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen
Aus einer interventionellen Studie mit dem primären Ziel, die Sicherheit bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen, zu beurteilen, sind klinische Daten verfügbar. Die Daten zur Wirksamkeit in dieser Population sind begrenzt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Für solche Patienten mit Schlaganfall/ transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese liegen keine Daten vor.

Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen
Xarelto 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 Xarelto unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion
Bei der Anwendung von neuroaxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal/Epiduralpunktion können bei Patienten, die mit Antikoagulanzien 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-/Epiduralpunktion 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 mit Antikoagulanzien behandelt werden sollen oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzien erhalten, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen. Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Xarelto 15 mg in diesen Situationen.
Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuronaler (epidural/spinal) 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 diagnostischen 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 (siehe Abschnitt 5.2).
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 Xarelto vor. In diesen Fällen ist Rivaroxaban abzusetzen und ein kurz wirksames parenterales Antikoagulans in Erwägung zu ziehen.

Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen
Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Xarelto 15 mg mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden, falls dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann.
Falls der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Notwendigkeit des Eingriffs abgewogen werden.
Xarelto sollte nach dem invasiven Verfahren oder der chirurgischen Intervention sobald wie möglich wieder eingenommen werden, falls die klinische Situation dies erlaubt und eine nach Beurteilung des behandelnden Arztes angemessene Hämostase eingesetzt hat (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 5.2).

Dermatologische Reaktionen
Schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermaler Nekrolyse und DRESS-Syndrom, wurden während der Beobachtung nach der Marktzulassung in Verbindung mit der Anwendung von Rivaroxaban berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu Beginn der Therapie scheinen die Patienten das höchste Risiko für diese Reaktionen zu haben: Das Auftreten der Reaktion erfolgte in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der ersten Behandlungswochen. Rivaroxaban muss beim ersten Auftreten

von schwerem Hautausschlag (insbesondere sich ausbreitend, stark und/oder blasenbildend), oder jedem anderen Anzeichen von Überempfindlichkeit in Verbindung mit Schleimhautläsionen abgesetzt werden.

Informationen über sonstige Bestandteile
Xarelto enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt. Bei Kindern und Jugendlichen sollten die nachfolgend aufgeführten Daten zu Wechselwirkungen bei Erwachsenen und die Warnhinweise in Abschnitt 4.4 berücksichtigt werden.

CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban und Ketoconazol (400 mg einmal täglich) oder Ritonavir (600 mg zweimal täglich) führte zu einem 2,6-fachen bzw. 2,5-fachen Anstieg der mittleren AUC sowie zu einem 1,7-fachen bzw. 1,6-fachen Anstieg der mittleren C_{max} von Rivaroxaban. Der Anstieg ging mit einer signifikanten Zunahme der pharmakodynamischen Wirkung einher, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird die Anwendung von Xarelto bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol oder mit HIV-Proteaseinhibitoren erhalten, nicht empfohlen. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp (siehe Abschnitt 4.4).

Von Wirkstoffen, die nur einen der Eliminationswege von Rivaroxaban, entweder CYP3A4 oder P-gp, stark inhibieren, wird erwartet, dass sie die Plasmakonzentration von Rivaroxaban in einem geringeren Ausmaß erhöhen. Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) beispielsweise, ein starker Inhibitor von CYP3A4 und moderater Inhibitor von P-gp, führte zu einem 1,5-fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,4-fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Die Wechselwirkung mit Clarithromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein. (Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung: siehe Abschnitt 4.4).

Erythromycin (500 mg dreimal täglich), ein moderater Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einem 1,3-fachen Anstieg der mittleren AUC und C_{max} von Rivaroxaban. Die Wechselwirkung mit Erythromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein.
Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung führte Erythromycin (500 mg dreimal täglich) im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion zu einem 1,8-fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,6-fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung induzierte Erythromycin gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion einen 2,0-fachen Anstieg der mittleren AUC und einen 1,6-fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Der Effekt von Erythromycin ist additiv zu dem der Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

Fluconazol (400 mg einmal täglich), welches als ein moderater CYP3A4-Inhibitor betrachtet wird, führte zu einem 1,4-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban AUC und einem 1,3-fachen Anstieg der mittleren C_{max}. Die Wechselwirkung mit Fluconazol ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein. (Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung: siehe Abschnitt 4.4).

Betrachtet man die begrenzt vorliegenden klinischen Daten zu Dronedaron, sollte eine gleichzeitige Gabe mit Rivaroxaban vermieden werden.

Antikoagulanzien
Bei kombinierter Gabe von Enoxaparin (40 mg Einmalgabe) mit Rivaroxaban (10 mg Einmalgabe) wurde ein additiver Effekt auf die Anti-Faktor Xa-Aktivität ohne weitere Auswirkungen auf die Gerinnungstests (PT, aPTT) beobachtet. Enoxaparin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rivaroxaban.
Wegen des erhöhten Blutungsrisikos ist bei Patienten, die gleichzeitig andere Antikoagulanzien erhalten, Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

NSARs/Thrombozytenaggregationshemmer
Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban (15 mg) und 500 mg Naproxen wurde keine klinisch relevante Verlängerung der Blutungszeit beobachtet. Einzelne Patienten können jedoch eine verstärkte pharmakodynamische Wirkung zeigen.
Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban und 500 mg Acetylsalicylsäure wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet.
Clopidogrel (300 mg Anfangsdosis gefolgt von 75 mg Erhaltungsdosis) zeigte keine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Rivaroxaban (15 mg). Jedoch wurde bei einer Subgruppe von Patienten eine relevante Zunahme der Blutungszeit festgestellt, die nicht mit der Thrombozytenaggregation, dem P-Selektin- oder dem GPIIb/IIIa-Rezeptor-Level korrelierte.
Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit NSARs (einschließlich Acetylsalicylsäure) plus Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden, da für diese Arzneimittel ein erhöhtes Blutungsrisiko bekannt ist (siehe Abschnitt 4.4).

SSRI/SNRI
Wie bei anderen Antikoagulanzien kann bei gleichzeitiger Anwendung mit SSRI oder SNRI ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen, da für SSRI und SNRI eine Wirkung auf Thrombozyten beschrieben wurde. Bei gleichzeitiger Anwendung im klinischen Entwicklungs-

programm für Rivaroxaban wurden in allen Behandlungsgruppen numerisch höhere Raten schwerer oder nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen beobachtet.

Warfarin
Eine Umstellung von Patienten vom Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) auf Rivaroxaban (20 mg) oder von Rivaroxaban (20 mg) auf Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) erhöhte die Prothrombin-Zeit/INR (Neoplastin) supraadditiv (individuelle INR-Werte von bis zu 12 wurden beobachtet), während die Wirkungen auf aPTT, die Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und das endogene Thrombinpotential additiv waren.
Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban während der Umstellungszeit erwünscht ist, können die Anti-Faktor Xa-Aktivität, PiCT und Heptest verwendet werden, da diese Tests durch Warfarin nicht beeinträchtigt werden. Am vierten Tag nach der letzten Warfarindosis wiesen alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban nach.
Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin während der Umstellungszeit erwünscht ist, kann die INR-Messung zum Zeitpunkt C_{trough} von Rivaroxaban verwendet werden (24 Stunden nach vorheriger Einnahme von Rivaroxaban), da dieser Test zu diesem Zeitpunkt nur geringfügig durch Rivaroxaban beeinträchtigt wird.
Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

CYP3A4-Induktoren
Die gleichzeitige Gabe von Rivaroxaban mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme der mittleren AUC von Rivaroxaban um ca. 50 % und damit zu einer verminderten pharmakodynamischen Wirkung. Die gleichzeitige Gabe von Rivaroxaban und anderen starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*) kann ebenfalls die Plasmakonzentration von Rivaroxaban senken. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren vermieden werden, es sei denn, der Patient wird engmaschig auf Zeichen und Symptome einer Thrombose überwacht.

Andere Begleittherapien
Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban und Midazolam (Substrat von CYP3A4), Digoxin (Substrat von P-gp), Atorvastatin (Substrat von CYP3A4 und P-gp) oder Omeprazol (Protonenpumpenhemmer) wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Rivaroxaban hat weder eine inhibierende noch induzierende Wirkung auf relevante CYP-Isoenzyme, wie z.B. CYP3A4.

Laborparameter
Die Gerinnungsparameter (z.B. PT, aPTT, HepTest) werden erwartungsgemäß durch die Wirkungsweise von Rivaroxaban beeinflusst (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto bei schwangeren Frauen sind nicht erwiesen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der möglichen Reproduktionstoxizität, des intrinsischen Blutungsrisikos und der nachgewiesenen Plazentagängigkeit von Rivaroxaban ist Xarelto während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Frauen im gebärfähigen Alter sollten vermeiden, während der Behandlung mit Rivaroxaban schwanger zu werden.

Stillzeit
Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto bei stillenden Frauen sind nicht erwiesen. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass Rivaroxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Xarelto während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll / die Behandlung zu unterbrechen ist.

Fertilität
Es liegen keine speziellen Studien mit Rivaroxaban zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Fertilität am Menschen vor. Eine Studie zur Fertilität männlicher und weiblicher Ratten zeigte keine Auswirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xarelto hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Synkope (gelegentlich auftretend) und Schwindel (häufig auftretend) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, sollten keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Sicherheit von Rivaroxaban wurde in dreizehn pivotalen Phase-III-Studien untersucht (siehe Tabelle 1).

Insgesamt wurden 69.608 erwachsene Patienten in neunzehn Phase-III-Studien und 488 pädiatrische Patienten in zwei Phase-II-Studien und zwei Phase-III-Studien mit Rivaroxaban behandelt.

Tabelle 1: Anzahl der untersuchten Patienten, Tagesgesamtdosis und maximale Behandlungsdauer in Phase-III-Studien mit Erwachsenen und pädiatrischen Patienten

Indikation	Anzahl Patienten*	Tagesgesamtdosis	Maximale Behandlungsdauer
Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben	6.097	10 mg	39 Tage
Prophylaxe von VTE bei Patienten mit einer akuten internistischen Erkrankung	3.997	10 mg	39 Tage
Behandlung von TVT, LE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven	6.790	Tag 1 - 21: 30 mg Ab Tag 22: 20 mg Nach mindestens 6 Monaten: 10 mg oder 20 mg	21 Monate
Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifgeborenen und Kindern unter 18 Jahren nach Einleitung einer Standardantikoagulation	329	Körpergewichtsabhängige Dosis für eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen, die 20 mg Rivaroxaban einmal täglich zur Behandlung von TVT erhalten	12 Monate
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern	7.750	20 mg	41 Monate
Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS)	10.225	5 mg bzw. 10 mg zusätzlich zu entweder ASS allein oder ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin	31 Monate
Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit KHK/pAVK	18.244	5 mg zusätzlich zu ASS oder 10 mg allein	47 Monate
	3.256**	5 mg zusätzlich zu ASS	42 Monate

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden

** Aus der VOYAGER PAD-Studie

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten unter Rivaroxaban waren Blutungen (Tabelle 2) (siehe auch Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten). Bei den Blutungen, die am häufigsten gemeldet wurden, handelte es sich um Epistaxis (4,5 %) und Blutungen im Gastrointestinaltrakt (3,8 %).

Tabelle 2: Ereignisraten für Blutungen* und Anämie bei Patienten, die in den abgeschlossenen Phase-III-Studien mit Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Rivaroxaban behandelt wurden

Indikation	Blutung jeglicher Art	Anämie
Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben	6,8 % der Patienten	5,9 % der Patienten
Prophylaxe von VTE bei Patienten mit einer akuten internistischen Erkrankung	12,6 % der Patienten	2,1 % der Patienten
Behandlung von TVT, LE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven	23 % der Patienten	1,6 % der Patienten
Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifgeborenen und Kindern unter 18 Jahren nach Einleitung einer Standardantikoagulation	39,5 % der Patienten	4,6 % der Patienten
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern	28 pro 100 Patientenjahre	2,5 pro 100 Patientenjahre
Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem ACS	22 pro 100 Patientenjahre	1,4 pro 100 Patientenjahre
Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit KHK/pAVK	6,7 pro 100 Patientenjahre	0,15 pro 100 Patientenjahre**
	8,38 pro 100 Patientenjahre #	0,74 pro 100 Patientenjahre*** #

* Bei allen Rivaroxaban-Studien wurden sämtliche Blutungsereignisse gesammelt, berichtet und adjudiziert.

** In der COMPASS-Studie wurde eine geringe Anämie-Inzidenz beobachtet, da ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt wurde.

*** Es wurde ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt.

Aus der VOYAGER PAD-Studie

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Häufigkeiten der von erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichteten Nebenwirkungen mit Xarelto sind in Tabelle 3 nach Systemorganklassen (gemäß MedDRA) und nach Häufigkeit zusammengefasst.

Die Häufigkeiten werden wie folgt eingeteilt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 3: Alle Nebenwirkungen, die bei erwachsenen Patienten in den Phase-III-Studien oder bei Anwendung nach der Markteinführung* sowie bei pädiatrischen Patienten in zwei Phase-II-Studien und zwei Phase-III-Studien berichtet wurden

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter)	Thrombozytose (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl)[A], Thrombozytopenie			
Erkrankungen des Immunsystems				
	Allergische Reaktion, allergische Dermatitis, Angioödem und allergisches Ödem		Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel, Kopfschmerzen	Zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope			
Augenerkrankungen				
Augeneinblutungen (einschl. Bindehauteinblutung)				
Herzerkrankungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatome				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis, Hämoptyse			Eosinophile Pneumonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung[A], Durchfall, Erbrechen[A]	Trockener Mund			
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasenanstieg	Leberfunktionsstörung, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut[A], Anstieg der GGT[A]	Gelbsucht, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom	

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten[A]	Hämarthros	Blutung in einen Muskel		Kompartmentsyndrom als Folge von Blutungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie[B]), Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-Anstieg im Blut, Harnstoff-Anstieg im Blut)				Nierenversagen/ akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion, ausgelöst durch eine Blutung, Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fieber[A], periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie)	Sich unwohl fühlen (inkl. Unpässlichkeit)	Lokale Ödeme[A]		
Untersuchungen				
	Anstieg von LDH[A], Anstieg von Lipase[A], Anstieg von Amylase[A]			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion[A]		Vaskuläres Pseudoaneurysma[C]		

A: Beobachtet bei der Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben

B: Bei der Behandlung der TVT, LE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven sehr häufig bei Frauen < 55 Jahre beobachtet

C: Gelegentlich beobachtet bei der Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem ACS (nach perkutaner Koronarintervention)

* In ausgewählten Phase-III-Studien wurde ein vorab festgelegter selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt. Nach Analyse dieser Studien wurden keine Zunahme der Inzidenz von Nebenwirkungen und keine neue Nebenwirkung festgestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkungsweise kann die Anwendung von Xarelto mit einem erhöhten Risiko okkulter oder sichtbarer Blutungen aus jedem Gewebe oder Organ verbunden sein, die zu einer posthämorrhagischen Anämie führen können. Anzeichen, Symptome und Schwere (einschließlich eines tödlichen Ausgangs) variieren je nach Lokalisation und Grad oder Ausmaß der Blutung und/oder Anämie (siehe Abschnitt 4.9 „Maßnahmen bei Blutungen“).

In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gingivale, gastrointestinale, urogenitale einschließlich ungewöhnlicher vaginaler oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Rivaroxaban häufiger beobachtet als unter VKA Behandlung. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkulter Blutungen und zur Bestimmung der klinischen Bedeutung offenkundiger Blutungen von Nutzen sein, wenn dieses für angemessen gehalten wird.

Das Blutungsrisiko kann bei bestimmten Patientengruppen erhöht sein, wie z.B. bei Patienten mit nicht eingestellter, schwerer arterieller Hypertonie und/oder bei Patienten, mit gleichzeitiger die Hämostase beeinflussender Behandlung (siehe Abschnitt 4.4 „Blutungsrisiko“). Die Menstruationsblutung kann an Intensität und/oder Dauer zunehmen. Blutungskomplikationen können sich als Schwächegefühl, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen oder unerklärliche Schwellung sowie Dyspnoe und unerklärlicher Schock zeigen. Als Folgen einer Anämie wurden in einigen Fällen Symptome einer kardialen Ischämie wie Brustschmerz oder Angina pectoris beobachtet.

Bekannte Komplikationen infolge schwerer Blutungen, wie ein Kompartmentsyndrom und Nierenversagen aufgrund einer Hypoperfusion sowie eine Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie, wurden unter Xarelto berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzien die Möglichkeit einer Blutung in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven

Die Beurteilung der Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen stützt sich auf die Sicherheitsdaten von drei offenen, aktiv kontrollierten Studien (zwei Studien der Phase II und eine Studie der Phase III) mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren. Die Sicherheitsergebnisse in den verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen waren im Allgemeinen zwischen Rivaroxaban

und dem Vergleichspräparat ähnlich. Insgesamt war das Sicherheitsprofil der 412 mit Rivaroxaban behandelten Kinder und Jugendlichen ähnlich dem bei Erwachsenen und in den verschiedenen Altersgruppen vergleichbar, auch wenn die Aussagekraft dieser Bewertung aufgrund der geringen Patientenzahl begrenzt ist.
Bei Kindern und Jugendlichen wurden Kopfschmerzen (sehr häufig, 16,7 %), Fieber (sehr häufig, 11,7 %), Epistaxis (sehr häufig, 11,2 %), Erbrechen (sehr häufig, 10,7 %), Tachykardie (häufig, 1,5 %), Anstieg von Bilirubin (häufig, 1,5 %) und Anstieg von konjugiertem Bilirubin (gelegentlich, 0,7 %) häufiger als bei Erwachsenen berichtet. Ähnlich wie bei Erwachsenen wurde Menorrhagie bei 6,6 % (häufig) der weiblichen Jugendlichen nach der Menarche beobachtet. Die nach der Markteinführung bei Erwachsenen beobachtete Thrombozytopenie trat in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen häufig (4,6 %) auf. Die von pädiatrischen Patienten berichteten Nebenwirkungen waren überwiegend leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Erwachsenen wurde in seltenen Fällen über Überdosierungen von bis zu 1.960 mg berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig auf Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt „Maßnahmen bei Blutungen“). Für Kinder liegen nur begrenzte Daten vor. Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei Erwachsenen bei supratherapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet, für supratherapeutische Dosen bei Kindern liegen jedoch keine Daten vor.
Für Erwachsene, aber nicht für Kinder, ist ein spezifisches, neutralisierendes Arzneimittel (Andexanet alfa) zur Antagonisierung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban verfügbar (siehe Fachinformation von Andexanet alfa).
Um die Resorption von Rivaroxaban bei Überdosierung zu vermindern, kann der Einsatz von Aktivkohle in Betracht gezogen werden.

Maßnahmen bei Blutungen
Beim Auftreten einer Blutungskomplikation bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten sollte die nächste Einnahme von Rivaroxaban verschoben oder die Therapie, soweit erforderlich, abgebrochen werden. Rivaroxaban hat bei Erwachsenen eine Halbwertszeit von etwa 5 bis 13 Stunden. Die anhand von populationspharmakokinetischen Modellen geschätzte Halbwertszeit bei Kindern ist kürzer (siehe Abschnitt 5.2). Die Maßnahmen sollten individuell an den Schweregrad und den Blutungsort angepasst werden. Eine angemessene symptomatische Behandlung wie etwa eine mechanische Kompression (z.B. bei schwerer Epistaxis), chirurgische Hämostase mit Verfahren zur Blutungskontrolle, Flüssigkeitsersatz und Kreislaufunterstützung, Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrat oder gefrorenes Frischplasma, abhängig von einhergehender Anämie oder Koagulopathie) oder Thrombozytenkonzentrat könnte bei Bedarf angewendet werden.
Wenn eine Blutung durch die o.g. Maßnahmen nicht beherrscht werden kann, sollte eines der folgenden Prozedere erwogen werden: entweder die Gabe eines spezifischen, die Wirkung von Faktor-Xa-Inhibitoren neutralisierenden Arzneimittels (Andexanet alfa), welches die pharmakodynamische Wirkung von Rivaroxaban antagonisiert; alternativ 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). Zurzeit liegen jedoch nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung dieser Arzneimittel bei mit Rivaroxaban behandelten Erwachsenen und Kindern vor. Die Empfehlung beruht ebenso auf begrenzten präklinischen Daten. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Abhängigkeit der Besserung der Blutung erwogen und titriert werden. Zur Behandlung schwerer Blutungen sollte -wenn verfügbar- ein Hämostaseologe hinzugezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban beeinflussen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Tranexamsäure und keine Erfahrungen mit Aminokapronsäure und Aprotinin bei Erwachsenen vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieser Wirkstoffe bei Kindern 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01

Wirkmechanismus
Rivaroxaban ist ein hoch selektiver, direkter Inhibitor von Faktor Xa, der oral bioverfügbar ist. Inhibition von Faktor Xa unterbricht den intrinsischen und extrinsischen Weg der Blutgerinnungskaskade, wobei sowohl die Bildung von Thrombin als auch die Entstehung von Thromben inhibiert wird. Rivaroxaban inhibiert Thrombin (aktivierter Faktor II) nicht und es konnte kein Einfluss auf die Thrombozyten gezeigt werden.

Pharmakodynamische Wirkungen
Beim Menschen wurde eine dosisabhängige Inhibition der Faktor Xa-Aktivität beobachtet. Die Prothrombinzeit (PT) wird von Riva-

roxaban bei Verwendung von Neoplastin als Reagenz dosisabhängig und in enger Korrelation zur Plasmakonzentration (r = 0,98) beeinflusst. Andere Reagenzien können zu anderen Ergebnissen führen. Die Ablesung der PT muss in Sekunden erfolgen, da der INR Test nur für Kumarine kalibriert und validiert ist, und nicht für andere Antikoagulanzien verwendet werden kann. Bei Patienten, die Rivaroxaban zur Behandlung von TVT und LE sowie zur Prophylaxe von deren Rezidiven erhielten, lagen die 5/95 Perzentilen für die PT (Neoplastin) 2 - 4 Stunden nach Tabletteneinnahme (d. h. zur Zeit der maximalen Wirkung) bei 15 mg Rivaroxaban zweimal täglich zwischen 17 und 32 s, und bei 20 mg Rivaroxaban einmal täglich zwischen 15 und 30 s. Am Tiefstpunkt (8 - 16 h nach Tabletteneinnahme) lagen die 5/95 Perzentilen für 15 mg zweimal täglich zwischen 14 und 24 s und für 20 mg einmal täglich (18 - 30 h nach Tabletteneinnahme) zwischen 13 und 20 s.
Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die Rivaroxaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien erhielten, lagen die 5/95 Perzentilen für die PT (Neoplastin) 1 - 4 Stunden nach Tabletteneinnahme (d. h. zur Zeit der maximalen Wirkung) zwischen 14 und 40 s bei Patienten, die mit 20 mg einmal täglich behandelt wurden, und zwischen 10 und 50 s bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung, die mit 15 mg einmal täglich behandelt wurden. Am Tiefstpunkt (16 - 36 h nach Tabletteneinnahme) lagen die 5/95 Perzentilen bei Patienten, die mit 20 mg einmal täglich behandelt wurden, zwischen 12 und 26 s und bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung, die mit 15 mg einmal täglich behandelt wurden, zwischen 12 und 26 s.
In einer klinischen pharmakologischen Studie über die Aufhebung der pharmakodynamischen Effekte von Rivaroxaban bei gesunden Erwachsenen (n=22) wurde die Wirkung zweier verschiedener Arten von PCC, einem 3-Faktoren-PCC (Faktoren II, IX und X) und einem 4-Faktoren-PCC (Faktoren II, VII, IX und X), jeweils in Einzeldosen (50 IE/kg), ausgewertet. Das 3-Faktoren-PCC reduzierte die mittlere Neoplastin-PT um etwa 1,0 Sekunde innerhalb von 30 Minuten, während mit dem 4-Faktoren-PCC eine Reduzierung um etwa 3,5 Sekunden beobachtet wurde. Im Gegensatz zum 4-Faktoren-PCC hatte das 3-Faktoren-PCC einen stärkeren und schnelleren Gesamteffekt, die Veränderungen in der endogenen Thrombinbildung aufzuheben (siehe Abschnitt 4.9).
Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der HepTest werden ebenfalls dosisabhängig verlängert. Sie werden jedoch nicht zur Bestimmung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban empfohlen.
Während der Behandlung mit Rivaroxaban ist ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht erforderlich. Wenn dieses jedoch klinisch angezeigt ist, können die Rivaroxaban-Spiegel mit kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Tests bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
PT (Neoplastin-Reagenz), aPTT und (kalibrierte und quantitative) Anti-Faktor-Xa-Tests zeigen bei Kindern eine enge Korrelation mit der Plasmakonzentration. Die Korrelation zwischen Anti-Xa- und Plasmakonzentration ist linear mit einer Steigung von ca. 1. Es können individuelle Abweichungen mit höheren oder niedrigeren Anti-Xa-Werten im Verhältnis zu den entsprechenden Plasmakonzentrationen vorkommen. Während der klinischen Behandlung mit Rivaroxaban ist eine routinemäßige Überwachung der Gerinnungsparameter nicht notwendig. Sofern klinisch angezeigt, können die Rivaroxaban-Konzentrationen jedoch mittels kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa-Tests in µg/l ermittelt werden (siehe Tabelle 13 in Abschnitt 5.2 für Bereiche der beobachteten Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban bei Kindern). Wenn der Anti-Xa-Test zur Quantifizierung der Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban bei Kindern angewendet wird, muss die untere Nachweisgrenze berücksichtigt werden. Es ist kein Grenzwert für die Wirksamkeit oder Sicherheitsereignisse bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern
Das klinische Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurde geplant, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern zu zeigen.
In der pivotalen doppelblinden ROCKET AF-Studie wurden 14.264 Patienten entweder mit Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (15 mg einmal täglich bei Patienten mit Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min) oder mit Warfarin, welches bis zu einem Ziel-INR von 2,5 titriert wurde (therapeutischer Bereich 2,0 bis 3,0), behandelt. Die mittlere Behandlungszeit lag bei 19 Monaten, insgesamt betrug die Behandlungsdauer bis zu 41 Monate.
Von den Patienten wurden 34,9 % mit Acetylsalicylsäure und 11,4 % mit Klasse III Antiarrhythmika, einschließlich Amiodaron, behandelt.

Rivaroxaban war nicht unterlegen vs. Warfarin hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes, bestehend aus Schlaganfall und systemischer Embolie (ohne Beteiligung des ZNS). In der Per-Protocol-on treatment Population traten Schlaganfälle oder systemische Embolien bei 188 Patienten unter Rivaroxaban (1,71 % pro Jahr) und 241 unter Warfarin (2,16 % pro Jahr) (HR 0,79; 95 % KI: 0,66 - 0,96; p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit) auf. Unter allen randomisierten Patienten, die entsprechend der ITT ausgewertet wurden, traten primäre Ereignisse bei 269 unter Rivaroxaban (2,12 % pro Jahr) und 306 unter Warfarin (2,42 % pro Jahr) (HR 0,88; 95 % KI: 0,74 - 1,03; p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit; p = 0,117 für Überlegenheit) auf.
Ergebnisse für sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4 aufgeführt entsprechend der getesteten hierarchischen Reihenfolge in der ITT Analyse.
Unter den Patienten in der Warfarin Gruppe waren die INR-Werte durchschnittlich 55 % der Zeit (Median 58 %; interquartil Bereich 43 bis 71) im therapeutischen Bereich (2,0 bis 3,0). Die Wirksamkeit von Rivaroxaban unterschied sich nicht zwischen den Zentren im Bezug auf die Zeit im therapeutischen Bereich (INR von 2,0 - 3,0) in den gleich großen Quartilen (p = 0,74 für die Interaktion). Für die Zentren innerhalb der höchsten Quartile war die Hazard Ratio von Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,74 (95 % KI: 0,49 - 1,12).
Die Inzidenzraten für den primären Sicherheitsendpunkt (schwere und nicht schwere, klinisch relevante Blutungen) waren bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Tabelle 5).

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Phase-III-ROCKET AF

Studienpopulation	ITT Analyse der Wirksamkeit bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern		
Behandlungsdosis	Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (15 mg einmal täglich bei Patienten mit mittelschwerer Nieren-funktionsstörung) Ereignisrate (100 Patientenjahre)	Warfarin titriert bis zur Ziel-INR von 2,5 (therapeutischer Bereich 2,0 bis 3,0) Ereignisrate (100 Patientenjahre)	Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert, Test auf Über-legenheit
Schlaganfall und systemische Embolie ohne Beteiligung des ZNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Schlaganfall, systemische Embo-lie ohne Beteiligung des ZNS und vaskulärer Tod	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Schlaganfall, systemische Embo-lie ohne Beteiligung des ZNS, vas-kulärer Tod und Myokardinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Schlaganfall	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
systemische Embolie ohne Beteili-gung des ZNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Myokardinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Tabelle 5: Ergebnisse zur Sicherheit aus Phase-III-ROCKET AF

Studienpopulation	Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern[a)]		
Behandlungsdosis	Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (15 mg einmal täglich bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunkti-onsstörung) Ereignisrate (100 Patientenjahre)	Warfarin titriert bis zur Ziel-INR von 2,5 (therapeutischer Bereich 2,0 bis 3,0) Ereignisrate (100 Patienten-jahre)	Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert
Schwere und nicht schwere, klinisch rele-vante Blutungen	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Schwere Blutungen	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Tod durch Blutungen*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritische Organblutung*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intrakranielle Blutung*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Hämoglobinabfall*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Nicht schwere klinisch relevante Blutun-gen	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Gesamtmortalität	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Sicherheitspopulation während der Behandlung
* nominell signifikant

Zusätzlich zur Phase-III-ROCKET AF-Studie wurde eine prospektive, einarmige, nicht-interventionelle, offene, Post-Authorisation Kohortenstudie (XANTUS) mit zentraler Ergebnis-Adjudizierung durchgeführt, die thromboembolische Ereignisse und schwere Blutungen einschloss. 6.704 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern wurden in der klinischen Praxis zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien ohne Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) eingeschlossen. Der mittlere

$CHADS_2$ Score betrug 1,9 und der HAS-BLED Score betrug 2,0 in der XANTUS-Studie, während in der ROCKET AF-Studie der mittlere $CHADS_2$ Score 3,5 und der HAS-BLED Score 2,8 betrug. Es traten 2,1 schwere Blutungen pro 100 Patientenjahre auf. 0,2 tödliche Blutungen und 0,4 intrakranielle Blutungen wurden pro 100 Patientenjahre berichtet. Es wurden 0,8 Schlaganfälle oder nicht-ZNS systemische Embolien pro 100 Patientenjahre verzeichnet.
Diese Beobachtungen aus der klinischen Praxis stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil in dieser Indikation überein.

In einer nicht-interventionellen Studie nach der Zulassung, die mehr als 162.000 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern aus vier Ländern einschloss, wurde Rivaroxaban zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien verschrieben. Die Ereignisrate für ischämischen Schlaganfall betrug 0,70 (95 % KI 0,44 – 1,13) pro 100 Patientenjahre. Blutungen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, traten mit Ereignisraten pro 100 Patientenjahre von 0,43 (95 % KI 0,31 – 0,59) für intrakranielle Blutungen, 1,04 (95 % KI 0,65 – 1,66) für gastrointestinale Blutungen, 0,41 (95 % KI 0,31 – 0,53) für urogenitale Blutungen und 0,40 (95 % KI 0,25 – 0,65) für andere Blutungen auf.

Patienten, die kardiovertiert werden sollen
Eine prospektive, randomisierte, offene, multizentrische, exploratorische Studie mit verblindeter Endpunktevaluierung (X-VERT) wurde bei 1.504 Patienten (mit und ohne vorherige Behandlung mit oralen Antikoagulanzien) mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, bei denen eine Kardioversion geplant war, durchgeführt, um Rivaroxaban mit Dosis-adjustiertem VKA (randomisiert 2:1) zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen zu vergleichen. Es wurden TEE-gestützte (1 - 5 Tage Vorbehandlung) oder konventionelle Kardioversionsstrategien (mindestens drei Wochen Vorbehandlung) angewendet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (jeglicher Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, nicht-ZNS systemische Embolie, Herzinfarkt und kardiovaskulärer Tod) trat bei 5 (0,5 %) Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe (n = 978) und bei 5 (1,0 %) Patienten in der VKA-Gruppe (n = 492; RR 0,50; 95 % KI 0,15-1,73; modifizierte ITT-Population) auf. Der primäre Sicherheitsendpunkt (schwere Blutung) trat bei 6 (0,6 %) bzw. 4 (0,8 %) Patienten in der Rivaroxaban- (n = 988) bzw. in der VKA-Gruppe (n = 499) auf (RR 0,76; 95 % KI 0,21-2,67; Sicherheitspopulation). Diese exploratorische Studie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit für die Behandlung mit Rivaroxaban und VKA im Rahmen einer Kardioversion.

Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI (perkutane Koronarintervention) mit Stentimplantation unterziehen
Eine randomisierte, offene, multizentrische Studie (PIONEER AF-PCI) wurde mit 2.124 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern durchgeführt, die sich einer PCI mit Stentimplantation zur Behandlung einer primären Atherosklerose unterzogen haben. Die Sicherheit von zwei Rivaroxabanregimes und einem VKA-Regime wurden verglichen. Die Patienten wurden in einem 1:1:1-Muster randomisiert und insgesamt 12 Monate behandelt. Patienten mit Schlaganfall/TIA in der Anamnese waren ausgeschlossen.
Die Gruppe 1 erhielt einmal täglich 15 mg Rivaroxaban (einmal täglich 10 mg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 – 49 ml/min) und einen P2Y12-Inhibitor. Die Gruppe 2 erhielt zweimal täglich 2,5 mg Rivaroxaban und eine DAPT (duale Plättchen hemmende Behandlung, z.B. 75 mg Clopidogrel [oder einen anderen P2Y12-Hemmer] und niedrig dosierte Acetylsalicylsäure [ASS]) über 1, 6 oder 12 Monate gefolgt von einmal täglich 15 mg Rivaroxaban (10 mg für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 – 49 ml/min) und niedrig dosierte ASS. Die Gruppe 3 erhielt dosisangepassten VKA plus DAPT über 1, 6 oder 12 Monate gefolgt von dosisangepasstem VKA plus niedrig dosierter ASS.
Der primäre Sicherheitsendpunkt, klinisch relevante Blutungen, trat bei 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) bzw. 167 (24,0 %) Patienten in der Gruppe 1, Gruppe 2 bzw. Gruppe 3 auf (HR 0,59; 95 %-KI 0,47-0,76; $p < 0,001$ bzw. HR 0,63; 95 %-KI 0,50-0,80; $p < 0,001$). Der sekundäre Endpunkt (Kombination aus den kardiovaskulären Ereignissen kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) trat bei 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) bzw. 36 (5,2 %) Patienten in der Gruppe 1, Gruppe 2 bzw. Gruppe 3 auf. Jedes Rivaroxabanregime zeigte eine signifikante Reduktion der klinisch relevanten Blutungsereignisse im Vergleich zu dem VKA-Regime bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterzogen.
Das primäre Ziel der PIONEER AF-PCI-Studie war die Bewertung der Sicherheit. Daten zur Wirksamkeit (einschließlich thromboembolischer Ereignisse) in dieser Population sind begrenzt.

Behandlung von TVT, LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE
Das klinische Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurde geplant, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei der Erst- und Weiterbehandlung von akuten TVT und LE sowie der Prophylaxe von deren Rezidiven zu zeigen.
Es wurden über 12.800 Patienten in vier randomisierten kontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Einstein-DVT, Einstein-PE, Einstein-Extension und Einstein-Choice) untersucht sowie zusätzlich eine prädefinierte gepoolte Analyse der Einstein-DVT und Einstein-PE Studien durchgeführt. Die gesamte kombinierte Behandlungsdauer aller Studien betrug bis zu 21 Monate.

Im Rahmen von Einstein-DVT wurden 3.449 Patienten mit akuter TVT während der Behandlung der TVT sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE untersucht (Patienten mit symptomatischen LE wurden aus dieser Studie ausgeschlossen). Die Behandlungsdauer betrug, abhängig vom klinischen Ermessen des Prüfarztes, 3, 6 oder 12 Monate.
Im Rahmen der 3-wöchigen Initialbehandlung der akuten TVT wurden 15 mg Rivaroxaban zweimal täglich verabreicht. Darauf folgte eine Behandlung mit 20 mg Rivaroxaban einmal täglich.

Im Rahmen der Einstein-PE wurden 4.832 Patienten mit akuter LE während der Behandlung der LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE untersucht. Die Behandlungsdauer betrug, abhängig vom klinischen Ermessen des Prüfarztes, 3, 6 oder 12 Monate.
Im Rahmen der 3-wöchigen Initialbehandlung der akuten LE wurden 15 mg Rivaroxaban zweimal täglich verabreicht. Darauf folgte eine Behandlung mit 20 mg Rivaroxaban einmal täglich.

Bei beiden Studien (Einstein-DVT und Einstein-PE) bestand das Dosierungsschema der vergleichenden Behandlung aus der Verabreichung von Enoxaparin über mindestens 5 Tage in Kombination mit der Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten, bis PT/INR innerhalb des therapeutischen Bereichs lagen (≥ 2,0). Die Behandlung wurde mit einem Vitamin-K-Antagonisten dosisangepasst fortgesetzt, um die PT/INR-Werte im therapeutischen Bereich von 2,0 bis 3,0 zu halten.

Im Rahmen von Einstein-Extension wurden 1.197 Patienten mit TVT oder LE hinsichtlich der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE untersucht. Die Behandlungsdauer betrug, abhängig vom klinischen Ermessen des Prüfarztes, zusätzlich 6 oder 12 Monate bei Patienten, die zuvor 6 oder 12 Monate wegen venöser Thromboembolie behandelt worden waren. Rivaroxaban 20 mg einmal täglich wurde mit Placebo verglichen.

Einstein-DVT, -PE und -Extension verwendeten die gleichen vorher definierten primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt waren die symptomatischen, rezidivierenden VTE, definiert als rezidivierende TVT, letale oder nicht-letale LE. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als rezidivierende TVT, nicht-letale LE und Gesamtmortalität.

Im Rahmen von Einstein-Choice wurden 3.396 Patienten mit bestätigter symptomatischer TVT und/oder LE, die zuvor 6 - 12 Monate lang eine antikoagulatorische Behandlung erhalten hatten, hinsichtlich der Prophylaxe letaler LE oder nicht-letaler symptomatischer rezidivierender TVT oder LE untersucht. Patienten, bei denen die Fortsetzung der antikoagulatorischen Behandlung in der therapeutischen Dosis angezeigt war, waren aus der Studie ausgeschlossen. Die Behandlungsdauer betrug je nach individuellem Randomisierungsdatum bis zu 12 Monate (Median: 351 Tage). Rivaroxaban 20 mg einmal täglich und Rivaroxaban 10 mg einmal täglich wurden mit 100 mg Acetylsalicylsäure einmal täglich verglichen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt waren die symptomatischen, rezidivierenden VTE, definiert als rezidivierende TVT, letale oder nicht-letale LE.

Die Einstein-DVT-Studie (siehe Tabelle 6), zeigte, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes Enoxaparin/VKA nicht unterlegen war (p < 0,0001 (Test auf Nicht-Unterlegenheit); Hazard Ratio: 0,680 (0,443 - 1,042), p = 0,076 (Test auf Überlegenheit)).
Der prädefinierte therapeutische Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungen) wurde mit einer Hazard Ratio von 0,67 ((95 % KI : 0,47 - 0,95), nominaler p-Wert p = 0,027) zum Vorteil von Rivaroxaban gezeigt.
Die INR-Werte waren durchschnittlich 60,3 % der Zeit der mittleren Behandlungsdauer von 189 Tagen im therapeutischen Bereich bzw. 55,4 %, 60,1 % und 62,8 % in den Gruppen mit 3-, 6- und 12-monatiger Behandlungszeit. In der Enoxaparin/VKA Gruppe gab es in den gleich großen Tertilen keinen klaren Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) der Prüfzentren (Zeit im INR-Zielbereich von 2,0 – 3,0) und der Inzidenz von rezidivierenden VTE (p = 0,932 für die Interaktion). Im höchsten Tertil des jeweiligen Zentrums war die Hazard Ratio unter Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,69 (95 % KI: 0,35 - 1,35).

Die Inzidenzraten des primären Sicherheitsendpunktes (schwere oder nicht schwere klinisch relevante Blutungen) als auch die des sekundären Sicherheitsendpunktes (schwere Blutungen) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus Phase-III Einstein-DVT

Studienpopulation	**3.449 Patienten mit symptomatischer akuter tiefer Venenthrombose**	
Dosis und Dauer der Behandlung	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 oder 12 Monate N = 1.731**	**Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 oder 12 Monate N = 1.718**
Symptomatische rezidivierende VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatische rezidivierende LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatische LE und TVT	1 (0,1 %)	0
Letale LE/Todesfälle, bei denen LE nicht ausgeschlossen werden konnte	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Schwere oder nicht schwere klinisch relevante Blutungen	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Schwere Blutungen	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich
b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA
* p < 0,0001 (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 2,0); Hazard Ratio: 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (Überlegenheit)

Die Einstein-PE-Studie (siehe Tabelle 7), zeigte, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes gegenüber Enoxaparin/VKA nicht unterlegen war (p = 0,0026 (Test auf Nicht-Unterlegenheit); Hazard Ratio: 1,123 (0,749 - 1,684)).
Der prädefinierte therapeutische Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungen) wurde mit einer Hazard

Ratio von 0,849 ((95 % KI: 0,633 – 1,139), nominaler p-Wert p = 0,275) gezeigt. Die INR-Werte waren im Durchschnitt 63 % der Zeit der mittleren Behandlungsdauer von 215 Tagen im therapeutischen Bereich bzw. 57 %, 62 % und 65 % der Zeit in den Gruppen mit 3-, 6- und 12-monatiger Behandlung. In der Enoxaparin/VKA Gruppe gab es in den gleich großen Tertilen keinen klaren Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) der Prüfzentren (Zeit im INR-Zielbereich von 2,0 – 3,0) und der Inzidenz von rezidivierenden VTE (p = 0,082 für die Interaktion). Im höchsten Tertil des jeweiligen Zentrums war die Hazard Ratio unter Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277 - 1,484).

Die Inzidenzraten des primären Sicherheitsendpunktes (schwere oder nicht schwere klinisch relevante Blutungen) waren in der Rivaroxaban-Gruppe geringfügig niedriger (10,3 % (249/2412)) als in der Enoxaparin/VKA Behandlungsgruppe (11,4 % (274/2405)). Die Inzidenz des sekundären Sicherheitsendpunktes (schwere Blutungen) war in der Rivaroxaban-Gruppe (1,1 % (26/2412)) niedriger als in der Enoxaparin/VKA-Gruppe (2,2 % (52/2405)) mit einer Hazard Ratio von 0,493 (95 % KI: 0,308 – 0,789).

Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus Phase-III Einstein-PE

Studienpopulation	**4.832 Patienten mit akuter, symptomatischer LE**	
Dosis und Dauer der Behandlung	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 oder 12 Monate N = 2.419**	**Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 oder 12 Monate N = 2.413**
Symptomatische rezidivierende VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatische rezidivierende LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatische LE und TVT	0	2 (< 0,1 %)
Letale LE/Todesfälle, bei denen LE nicht ausgeschlossen werden konnte	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Schwere oder nicht schwere klinisch relevante Blutungen	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Schwere Blutungen	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich

b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA

* p < 0,0026 (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 2,0); Hazard Ratio: 1,123 (0,749 – 1,684)

Eine prädefinierte gepoolte Analyse der Ergebnisse aus den Einstein-DVT und –PE Studien wurde durchgeführt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus der gepoolten Analyse aus Phase-III Einstein-DVT und Einstein-PE

Studienpopulation	**8.281 Patienten mit akuter, symptomatischer TVT oder LE**	
Dosis und Dauer der Behandlung	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 oder 12 Monate N = 4.150**	**Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 oder 12 Monate N = 4.131**
Symptomatische rezidivierende VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatische rezidivierende LE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatische LE und TVT	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Letale LE/Todesfälle, bei denen LE nicht ausgeschlossen werden konnte	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Schwere oder nicht schwere klinisch relevante Blutungen	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Schwere Blutungen	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich

b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA

* p < 0,0001 (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 1,75); Hazard Ratio: 0,886 (0,661 – 1,186)

Der prädefinierte therapeutische Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungen) der gepoolten Analyse wurde mit einer Hazard Ratio von 0,771 ((95 % KI: 0,614 – 0,967), nominaler p-Wert p = 0,0244) gezeigt.

In der Einstein-Extension-Studie (siehe Tabelle 9) war Rivaroxaban hinsichtlich der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte dem Placebo überlegen. Beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) gab es im Vergleich zu Placebo eine nicht signifikant, numerisch höhere Inzidenzrate bei Patienten, die mit 20 mg Rivaroxaban einmal täglich behandelt wurden. Der sekundäre Sicherheitsendpunkt (schwere und nicht schwere klinisch relevante Blutungen) zeigte im Vergleich zu Placebo höhere Raten bei Patienten, die mit 20 mg Rivaroxaban einmal täglich behandelt wurden.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus Phase-III Einstein-Extension

Studienpopulation	1.197 Patienten mit verlängerter Behandlung und Prophylaxe von rezidivierenden venösen Thromboembolien	
Dosis und Dauer der Behandlung	Rivaroxaban[a)] 6 oder 12 Monate N = 602	Placebo 6 oder 12 Monate N = 594
Symptomatische rezidivierende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatische rezidivierende LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Letale LE/Todesfälle, bei denen LE nicht ausgeschlossen werden konnte	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Schwere Blutungen	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Nicht schwere klinisch relevante Blutungen	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg einmal täglich

* p < 0,0001 (Überlegenheit), Hazard Ratio: 0,185 (0,087 – 0,393)

In der Einstein-Choice-Studie (siehe Tabelle 10) waren sowohl Rivaroxaban 20 mg als auch Rivaroxaban 10 mg hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts 100 mg Acetylsalicylsäure überlegen. Beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) ergaben sich für Patienten, die mit Rivaroxaban 20 mg oder 10 mg einmal täglich behandelt wurden, und Patienten, die 100 mg Acetylsalicylsäure erhielten, ähnliche Werte.

Tabelle 10: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus Phase-III Einstein-Choice

Studienpopulation	3.396 Patienten mit verlängerter Prophylaxe rezidivierender venöser Thromboembolien		
Behandlungsdosis	Rivaroxaban 20 mg einmal täglich N = 1.107	Rivaroxaban 10 mg einmal täglich N = 1.127	ASS 100 mg einmal täglich N = 1.131
mediane Behandlungsdauer (Interquartil-Bereich)	349 [189-362] Tage	353 [190-362] Tage	350 [186-362] Tage
Symptomatische rezidivierende VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatische rezidivierende LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Letale LE/Todesfälle, bei denen LE nicht ausgeschlossen werden konnte	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatische(r) rezidivierende(r) VTE, Herzinfarkt, Schlaganfall oder systemische Embolie (nicht ZNS)	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Schwere Blutungen	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Nicht schwere klinisch relevante Blutungen	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatische rezidivierende VTE oder schwere Blutung (therapeutischer Gesamtnutzen)	23 (2,1 %)[+]	17 (1,5 %)[++]	53 (4,7 %)

* p < 0,001 (Überlegenheit) Rivaroxaban 20 mg einmal täglich vs. ASS 100 mg einmal täglich; HR = 0,34 (0,20-0,59)

** p < 0,001 (Überlegenheit) Rivaroxaban 10 mg einmal täglich vs. ASS 100 mg einmal täglich; HR = 0,26 (0,14–0,47)

[+] Rivaroxaban 20 mg einmal täglich vs. ASS 100 mg einmal täglich; HR = 0,44 (0,27–0,71), p = 0,0009 (nominell)

[++] Rivaroxaban 10 mg einmal täglich vs. ASS 100 mg einmal täglich; HR = 0,32 (0,18–0,55), p < 0,0001 (nominell)

Zusätzlich zum Phase-III EINSTEIN-Programm wurde eine prospektive, nicht-interventionelle, offene Kohortenstudie (XALIA) mit zentraler Ergebnis-Adjudizierung durchgeführt, die rezidivierende VTE, schwere Blutungen und Tod einschloss. 5.142 Patienten mit akuter TVT wurden eingeschlossen, um die Langzeitsicherheit von Rivaroxaban im Vergleich zur Standard-Antikoagulationstherapie in der klinischen Praxis zu untersuchen. Für Rivaroxaban betrugen die Häufigkeiten von schweren Blutungen 0,7 %, rezidivierenden VTE 1,4 % und Gesamtmortalität 0,5 %. Es gab Unterschiede in den Ausgangscharakteristika der Patienten, wie Alter, Krebs und Nierenfunktionseinschränkung. Eine vorab spezifizierte, stratifizierte Propensity-Score-Analyse wurde durchgeführt, um die unterschiedlichen Ausgangscharakteristika zu adjustieren, dennoch können verbleibende Störfaktoren die Ergebnisse beeinflussen. Die adjustierten Hazard Ratios im Vergleich von Rivaroxaban und Standardtherapie waren für schwere Blutungen 0,77 (95 % KI 0,40 – 1,50), rezidivierende VTE 0,91 (95 % KI 0,54 – 1,54) und Gesamtmortalität 0,51 (95 % KI 0,24 – 1,07).
Diese Ergebnisse aus der klinischen Praxis stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil in dieser Indikation überein.
In einer nicht-interventionellen Studie nach der Zulassung, die mehr als 40.000 Patienten ohne Krebsvorgeschichte aus vier Ländern einschloss, wurde Rivaroxaban zur Behandlung von TVT und LE oder Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE verschrieben. Die Ereignisraten pro 100 Patientenjahre für symptomatische/klinisch manifeste VTE/thromboembolische Ereignisse, die zu einer Hospitalisierung führten, reichten von 0,64 (95 % KI 0,40 – 0,97) im Vereinigten Königreich bis 2,30 (95 % KI 2,11 – 2,51) in Deutschland. Blutungen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, traten mit Ereignisraten pro 100 Patientenjahre von 0,31 (95 % KI 0,23 – 0,42) für intrakranielle Blutungen, 0,89 (95 % KI 0,67 – 1,17) für gastrointestinale Blutungen, 0,44 (95 % KI 0,26 – 0,74) für urogenitale Blutungen und 0,41 (95 % KI 0,31 - 0,54) für andere Blutungen auf.

Kinder und Jugendliche
Behandlung von VTE und Prophylaxe von deren Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen
In 6 offenen, multizentrischen Studien mit Kindern und Jugendlichen wurden insgesamt 727 Kinder mit bestätigten akuten VTE untersucht, von denen 528 Rivaroxaban erhielten. In der Phase-III-Studie wurde bestätigt, dass die körpergewichtsabhängige Dosierung bei Patienten im Alter von 0 bis unter 18 Jahren zu einer ähnlichen Rivaroxaban-Exposition führt wie bei erwachsenen Patienten mit TVT, die einmal täglich 20 mg Rivaroxaban erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

Die Phase-III-Studie EINSTEIN Junior war eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene multizentrische klinische Studie mit 500 pädiatrischen Patienten (im Alter von 0 bis < 18 Jahren) mit bestätigten akuten VTE. 276 Kinder waren 12 bis < 18 Jahre, 101 Kinder 6 bis < 12 Jahre, 69 Kinder 2 bis < 6 Jahre und 54 Kinder < 2 Jahre alt.

Die Index-VTE wurde klassifiziert als entweder durch einen zentralvenösen Katheter bedingte VTE (ZVK-VTE; 90/335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe, 37/165 Patienten in der Vergleichsgruppe), Hirnvenen- und Sinusthrombose (HVST; 74/335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe, 43/165 Patienten in der Vergleichsgruppe) oder andere VTE einschließlich TVT und LE (Nicht-ZVK-VTE; 171/335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe, 85/165 Patienten in der Vergleichsgruppe). Das häufigste Erscheinungsbild der Indexthrombose bei Kindern im Alter von 12 bis < 18 Jahren war eine Nicht-ZVK-VTE bei 211 (76,4 %) Patienten; bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren und 2 bis < 6 Jahren eine HVST bei 48 (47,5 %) bzw. 35 (50,7 %) Patienten und bei Kindern < 2 Jahren eine ZVK-VTE bei 37 (68,5 %) Patienten. Es gab keine Kinder < 6 Monate mit HVST in der Rivaroxaban-Gruppe. 22 der Patienten mit HVST hatten eine ZNS-Infektion (13 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und 9 Patienten in der Vergleichsgruppe).

Die VTE wurde bei 438 (87,6 %) Kindern durch anhaltende, vorübergehende oder sowohl anhaltende als auch vorübergehende Risikofaktoren hervorgerufen.

Die Patienten erhielten eine mindestens 5-tägige Initialbehandlung mit therapeutischen Dosen eines UFH, niedermolekularen Heparins oder von Fondaparinux und wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit körpergewichtsabhängigen Dosen von Rivaroxaban oder Vergleichspräparaten (Heparine, VKA) über die 3-monatige Behandlungsphase der Hauptstudie (1 Monat bei Kindern < 2 Jahren mit ZVK-VTE) randomisiert. Am Ende der Behandlungsphase der Hauptstudie wurde das zu Studienbeginn durchgeführte diagnostische bildgebende Verfahren wiederholt, sofern dies klinisch machbar war. Die Prüfbehandlung konnte zu diesem Zeitpunkt abgesetzt oder aber nach Ermessen des Prüfarztes für bis zu insgesamt 12 Monate (bis zu 3 Monate bei Kindern < 2 Jahren mit ZVK-VTE) fortgesetzt werden.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war eine symptomatische rezidivierende VTE. Primärer Sicherheitsendpunkt war die Kombination aus schweren Blutungen und nicht schweren klinisch relevanten Blutungen. Alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden zentral durch eine unabhängige Kommission begutachtet, die hinsichtlich der zugeordneten Behandlung verblindet war. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse sind nachfolgend in den Tabellen 11 und 12 aufgeführt.

Bei 4 von 335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und 5 von 165 Patienten in der Vergleichsgruppe kam es zu rezidivierenden VTE. Der zusammengesetzte Endpunkt aus schweren Blutungen und nicht schweren klinisch relevanten Blutungen wurde von 10 der 329 (3 %) mit Rivaroxaban behandelten Patienten und 3 von 162 (1,9 %) der mit einem Vergleichspräparat behandelten Patienten berichtet. Für 4 von 335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und 7 von 165 Patienten in der Vergleichsgruppe wurde ein therapeutischer Gesamtnutzen (Ereignisse einer symptomatischen rezidivierenden VTE plus schwerer Blutungen) angegeben. Eine Normalisierung der Thrombuslast wurde bei einer erneuten bildgebenden Untersuchung bei 128 von 335 der mit Rivaroxaban behandelten Patienten und 43 von 165 Patienten in der Vergleichsgruppe beobachtet. Diese Ergebnisse waren im Allgemeinen in allen Altersgruppen ähnlich. In der Rivaroxaban-Gruppe gab es 119 (36,2 %) Kinder mit behandlungsbedürftigen Blutungen und 45 (27,8 %) Kinder in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 11: Wirksamkeitsergebnisse am Ende der Hauptbehandlungsphase

Ereignis	Rivaroxaban N = 335*	Vergleichspräparat N = 165*
Rezidivierende VTE (primärer Wirksamkeitsendpunkt)	4 (1,2 %, 95 %-KI 0,4 % - 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 %-KI 1,2 % - 6,6 %)
Kombination: Symptomatische rezidivierende VTE + asymptomatische Verschlechterung bei erneutem bildgebendem Verfahren	5 (1,5 %, 95 %-KI 0,6 % - 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 %-KI 1,6 % - 7,6 %)
Kombination: Symptomatische rezidivierende VTE + asymptomatische Verschlechterung + keine Veränderung bei erneutem bildgebendem Verfahren	21 (6,3 %, 95 %-KI 4,0 % - 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 %-KI 7,3 % - 17,4 %)
Normalisierung bei erneutem bildgebendem Verfahren	128 (38,2 %, 95 %-KI 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 %-KI 19,8 % - 33,0 %)
Kombination: Symptomatische rezidivierende VTE + schwere Blutung (therapeutischer Gesamtnutzen)	4 (1,2 %, 95 %-KI 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 %-KI 2,0 % - 8,4 %)
Letale oder nicht-letale Lungenembolie	1 (0,3 %, 95 %-KI 0,0 % - 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 %-KI 0,0 % - 3,1 %)

*FAS (*full analysis set*) = Gesamtgruppe, alle randomisierten Kinder

Tabelle 12: Sicherheitsergebnisse am Ende der Hauptbehandlungsphase

	Rivaroxaban N = 329*	Vergleichspräparat N = 162*
Kombination: Schwere Blutungen + nicht schwere klinisch relevante Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt)	10 (3,0 %, 95 %-KI 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 %-KI 0,5 % - 5,3 %)
Schwere Blutungen	0 (0,0 %, 95 %-KI 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 %-KI 0,2 % - 4,3 %)
Behandlungsbedürftige Blutungen	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF (*safety analysis set*) = Sicherheitsgruppe, alle randomisierten Kinder, die mindestens 1 Dosis des Prüfpräparats erhalten haben

Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Rivaroxaban war zwischen der pädiatrischen VTE-Population und der erwachsenen TVT/LE-Population weitestgehend vergleichbar, allerdings war der Anteil der Probanden mit Blutungen in der pädiatrischen VTE-Population höher als in der erwachsenen TVT/LE-Population.

Dreifach positive Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom und hohem Risiko
In einer kontrollierten randomisierten, offenen multizentrischen Studie mit einer verblindeten Beurteilung der Endpunkte wurde Rivaroxaban bei Patienten mit einer Thrombose in der Krankheitsgeschichte, einem diagnostizierten Antiphospholipid-Syndrom und einem hohen Risiko bezüglich thromboembolischer Ereignisse (positiv im Hinblick auf alle 3 Antiphospholipid-Tests: Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein I-Antikörper) mit Warfarin verglichen. Die Studie wurde nach der Aufnahme von 120 Patienten aufgrund einer Häufung von Ereignissen bei Patienten im Rivaroxaban-Arm vorzeitig beendet. Die mittlere Nachbeobachtung betrug 569 Tage. 59 Patienten wurden zufällig einer Gruppe mit Rivaroxaban 20 mg (15 mg für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) <50 ml/min) und 61 einer Gruppe mit Warfarin (INR 2,0- 3,0) zugeteilt. Thromboembolische Ereignisse traten bei 12 % der dem Rivaroxaban-Arm zugeteilten Patienten auf (4 ischämische Schlaganfälle und 3 Myokardinfarkte). Bei den dem Warfarin-Arm zugeteilten Patienten wurden keine Ereignisse berichtet. Schwere Blutungen traten bei 4 Patienten (7 %) in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 2 Patienten (3 %) in der Warfarin-Gruppe auf.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xarelto eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die folgenden Angaben stützen sich auf die Daten von Erwachsenen.
Rivaroxaban wird schnell resorbiert. Die maximale Konzentration (C_{max}) wird 2 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht. Rivaroxaban wird nahezu vollständig oral resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit der 2,5 mg und 10 mg Tablettenwirkstärke ist, unabhängig davon, ob im Nüchternzustand oder nach einer Mahlzeit eingenommen, hoch (80 - 100 %). Die Einnahme von Nahrung beeinflusst die AUC oder C_{max} von Rivaroxaban bei der 2,5 mg und 10 mg Dosis nicht.
Für die 20 mg-Tablette wurde im Nüchternzustand eine orale Bioverfügbarkeit von 66 % aufgrund der eingeschränkten Resorption beobachtet. Bei Einnahme von Rivaroxaban 20 mg-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit wurde ein Anstieg der mittleren AUC von 39 % im Vergleich zu einer Tabletteneinnahme im Nüchternzustand beobachtet, was auf eine fast vollständige Resorption und eine hohe orale Bioverfügbarkeit hinweist. Rivaroxaban 15 mg und 20 mg müssen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe

Abschnitt 4.2).
Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis 15 mg einmal täglich im Nüchternzustand annähernd linear. Rivaroxaban 10 mg-, 15 mg- und 20 mg-Tabletten zeigten nach einer Mahlzeit eine Dosisproportionalität. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei Ansteigen der Dosis.
Die Variabilität der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist moderat, mit einer inter-individuellen Variabilität (VK %) zwischen 30 % bis 40 %.
Die Resorption von Rivaroxaban hängt von der Lokalisation seiner Freisetzung im Gastrointestinaltrakt ab. Gegenüber der Tablettenform wurde über eine Verminderung der AUC um 29 % und der C_{max} um 56 % berichtet, wenn Rivaroxaban-Granulat im proximalen Dünndarm freigesetzt wird. Die Exposition vermindert sich weiter, wenn Rivaroxaban im distalen Dünndarm oder Colon ascendens freigesetzt wird. Daher sollte eine Anwendung von Rivaroxaban distal des Magens vermieden werden, da dies zu einer verminderten Resorption und dementsprechend geringeren Rivaroxabanexposition führen kann.
Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) fiel im Fall der Anwendung von 20 mg Rivaroxaban oral als zerstoßene und mit Apfelmus vermischte Tablette bzw. nach Auflösen in Wasser und Gabe über eine Magensonde mit nachfolgender Flüssignahrung ähnlich aus wie nach Einnahme einer ganzen Tablette. Angesichts des vorhersagbaren, dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Rivaroxaban dürften die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Bioverfügbarkeit wahrscheinlich auch für niedrigere Dosen von Rivaroxaban gelten.

Kinder und Jugendliche
Kinder erhielten Rivaroxaban als Tablette oder Suspension zum Einnehmen während oder kurz nach dem Füttern oder einer Mahlzeit und mit einer üblichen Portion Flüssigkeit, um eine zuverlässige Dosierung bei Kindern zu gewährleisten. Wie bei Erwachsenen wird Rivaroxaban nach oraler Verabreichung als Tablette oder Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auch bei Kindern leicht resorbiert. Zwischen Tablette und Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurden keine Unterschiede hinsichtlich Geschwindigkeit und Umfang der Resorption beobachtet. Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik nach intravenöser Verabreichung bei Kindern vor, weshalb die absolute Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban bei Kindern nicht bekannt ist. Es wurde eine Abnahme der relativen Bioverfügbarkeit bei steigenden Dosen (in mg/kg Körpergewicht) festgestellt, was auf eine Resorptionsbegrenzung bei höheren Dosen hindeutet, selbst wenn sie zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.
Rivaroxaban 15 mg Tabletten sollten beim Füttern oder zu einer Mahlzeit gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung beim Erwachsenen, überwiegend an Albumin, ist mit etwa 92 % bis 95 % hoch. Das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) ist mit etwa 50 Litern moderat.

Kinder und Jugendliche
In vitro Daten zeigen keine relevanten Unterschiede in der Plasmaproteinbindungen von Rivaroxaban bei Kindern in den verschiedenen Altersgruppen und im Vergleich zu Erwachsenen. Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik von Rivaroxaban nach intravenöser Verabreichung bei Kindern vor. Das anhand von populationspharmakokinetischen Modellen geschätzte V_{ss} bei Kindern (im Alter von 0 bis < 18 Jahre) nach oraler Gabe von Rivaroxaban ist abhängig vom Körpergewicht und kann mit einer allometrischen Funktion beschrieben werden, die für eine Person mit einem Körpergewicht von 82,8 kg durchschnittlich 113 l ergibt.

Biotransformation und Elimination
Bei Erwachsenen werden ungefähr 2/3 der eingenommenen Rivaroxaban-Dosis metabolisiert, wovon dann eine Hälfte über die Niere ausgeschieden wird und die andere Hälfte über die Fäzes. Das übrige 1/3 der eingenommenen Dosis wird unverändert direkt über die Niere, hauptsächlich durch aktive renale Sekretion, ausgeschieden.
Der Metabolismus von Rivaroxaban erfolgt über CYP3A4, CYP2J2 und CYP-unabhängige Mechanismen. Der oxidative Abbau des Morpholino Ringes und die Hydrolyse der Amidbindungen sind die Hauptwege der Biotransformation. *In vitro* Untersuchungen zufolge ist Rivaroxaban Substrat des Transporterproteins P-gp (P-Glykoprotein) und Bcrp (breast cancer resistance protein).
Im menschlichen Plasma findet sich Rivaroxaban überwiegend in unveränderter Form, Haupt- oder aktive Metaboliten sind nicht vorhanden. Mit einer systemischen Clearance von etwa 10 l/h kann Rivaroxaban als Substanz mit einer niedrigen Clearance eingestuft werden. Nach intravenöser Gabe einer Dosis von 1 mg beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 4,5 Stunden. Nach oraler Gabe wird die Elimination durch die Resorptionsrate begrenzt. Die Elimination von Rivaroxaban aus dem Plasma geschieht mit einer terminalen Halbwertszeit von 5 bis 9 Stunden bei jüngeren Individuen und mit einer terminalen Halbwertszeit von 11 bis 13 Stunden bei älteren Individuen.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Stoffwechseldaten speziell zu Kindern vor. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zur intravenösen Verabreichung von Rivaroxaban bei Kindern vor. Die anhand von populationspharmakokinetischen Modellen geschätzte Clearance nach oraler Verabreichung von Rivaroxaban an Kinder (im Alter von 0 bis < 18 Jahre) ist abhängig vom Körpergewicht und kann mit einer allometrischen Funktion beschrieben werden, die für eine Person mit einem Körpergewicht von 82,8 kg durchschnittlich 8 l/h ergibt. Die anhand von populationspharmakokinetischen Modellen geschätzten geometrischen Mittelwerte der Dispositionshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) nehmen mit sinkendem Alter ab und reichten von 4,2 h bei Jugendlichen, ca. 3 h bei Kindern im Alter von 2–12 Jahren, 1,9 h bei Kindern im Alter von 0,5 bis < 2 Jahren bis zu 1,6 h bei Kindern unter 0,5 Jahren.

Besondere Patientengruppen
Geschlecht
Bei Erwachsenen gab es keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei

männlichen und weiblichen Patienten. Eine exploratorische Analyse zeigte keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rivaroxaban-Exposition zwischen männlichen und weiblichen Kindern.

Ältere Patienten
Ältere Patienten zeigten im Vergleich zu jüngeren Patienten höhere Plasmakonzentrationen mit einer durchschnittlichen 1,5-fachen AUC Erhöhung. Dies ist vor allem auf eine erniedrigte (apparente) Gesamt- und renale Clearance zurückzuführen. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Unterschiedliche Gewichtskategorien
Bei Erwachsenen hatten extreme Körpergewichte (< 50 kg oder > 120 kg) nur einen geringen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rivaroxaban (weniger als 25 %). Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Bei Kindern richtet sich die Dosis von Rivaroxaban nach dem Körpergewicht. Eine exploratorische Analyse zeigte keinen bedeutsamen Einfluss von Untergewicht oder Fettleibigkeit auf die Rivaroxaban-Exposition bei Kindern.

Unterschiede in der ethnischen Zugehörigkeit
Bei Erwachsenen wurden hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Rivaroxaban keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen kaukasischen, afro-amerikanischen, lateinamerikanischen, japanischen oder chinesischen Patienten festgestellt.
Eine exploratorische Analyse zeigte keine relevanten ethnischen Unterschiede hinsichtlich der Rivaroxaban-Exposition bei japanischen, chinesischen oder asiatischen Kindern außerhalb Japans und Chinas im Vergleich zur entsprechenden pädiatrischen Gesamtpopulation.

Leberfunktionsstörungen
Zirrhotische erwachsene Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) zeigten nur geringfügige Veränderungen in der Pharmakokinetik von Rivaroxaban (durchschnittlich 1,2-fache Erhöhung der AUC von Rivaroxaban), annähernd vergleichbar mit der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe. Bei zirrhotischen Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) war die mittlere AUC von Rivaroxaban im Vergleich zu gesunden Probanden um das 2,3-fache deutlich erhöht. Die AUC von freiem Rivaroxaban war um das 2,6-fache erhöht. Die renale Elimination von Rivaroxaban bei diesen Patienten war, ähnlich wie bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung, vermindert. Es liegen keine Daten von Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung vor.
Die Inhibition der Faktor Xa-Aktivität bei Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung war im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 2,6 erhöht. Die Verlängerung der PT nahm in ähnlicher Weise um den Faktor 2,1 zu. Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung reagierten empfindlicher auf die Gabe von Rivaroxaban, was in einem steileren Anstieg im PK/PD Verhältnis zwischen Plasmakonzentration und PT resultiert.
Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitt 4.3).
Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern mit Leberfunktionsstörung vor.

Nierenfunktionsstörungen
Bei Erwachsenen steigt die Rivaroxaban Exposition in Korrelation zum Ausmaß der Nierenfunktionsstörung, gemessen mittels Kreatinin-Clearance, an. Bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min), mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min) und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) waren die Rivaroxaban Plasmaspiegel (AUC) um den Faktor 1,4, 1,5 bzw. 1,6 erhöht. Die jeweiligen Anstiege der pharmakodynamischen Effekte waren deutlicher ausgeprägt. Bei Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung war die Inhibition der Faktor Xa-Aktivität im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 1,5, 1,9 bzw. 2,0 erhöht. Die Verlängerung der PT war ähnlich erhöht, nämlich um den Faktor 1,3, 2,2 bzw. 2,4. Es liegen keine Daten von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vor.
Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist anzunehmen, dass Rivaroxaban nicht dialysierbar ist.
Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern ab 1 Jahr mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m^2) vor.

<u>Pharmakokinetische Daten bei Patienten</u>
Bei Patienten, die Rivaroxaban zur Behandlung von akuten TVT als eine 20 mg einmal tägliche Gabe erhielten, lag der geometrische Mittelwert der Konzentration (90 % Prädiktionsintervall) 2 - 4 h und etwa 24 h nach der Gabe (annähernd repräsentierend die Maximal- bzw. Minimal-Konzentrationen während des Dosierungsintervalls) bei 215 (22 - 535) bzw. 32 (6 - 239) mcg/l.

Für pädiatrische Patienten mit akuten VTE, die eine körpergewichtsabhängige Dosis Rivaroxaban erhielten, die zu einer ähnlichen Exposition wie bei erwachsenen Patienten mit TVT unter einer Dosis von 20 mg einmal täglich führte, sind die geometrischen Mittelwerte der Konzentrationen (90 % Intervall) zu den Zeitpunkten der Probenentnahme, die in etwa der minimalen und maximalen Konzentration während des Dosisintervalls entsprechen, in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Zusammenfassende Statistik (geometrischer Mittelwert [90 % Intervall]) der Plasmakonzentrationen (µg/l) von Rivaroxaban im Steady State nach Dosisschema und Alter

Zeit-intervalle								
o.d.	**N**	**12 bis < 18 Jahre**	**N**	**6 bis < 12 Jahre**				
2,5–4 h post	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 h post	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
b.i.d.	**N**	**6 bis < 12 Jahre**	**N**	**2 bis < 6 Jahre**	**N**	**0,5 bis < 2 Jahre**		
2,5–4 h post	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n. b.		
10–16 h post	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (n. b.–n. b.)		
t.i.d.	**N**	**2 bis < 6 Jahre**	**N**	**Geburt bis < 2 Jahre**	**N**	**0,5 bis < 2 Jahre**	**N**	**Geburt bis < 0,5 Jahre**
0,5–3 h post	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 h post	5	33,2 (18,7–99,7)	23	18,7 (10,1–36,5)	12	21,4 (10,5–65,6)	11	16,1 (1,03–33,6)

o.d. = einmal täglich, b.i.d. = zweimal täglich, t.i.d. dreimal täglich, n. b. = nicht berechnet
Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze wurden bei der statistischen Berechnung durch den halben Wert der Bestimmungsgrenze ersetzt (Bestimmungsgrenze = 0,5 µg/l).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
Das Verhältnis von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (PK/PD) zwischen Rivaroxaban Plasmakonzentration und verschiedenen PD Endpunkten (Faktor Xa-Inhibition, PT, aPTT, Heptest) wurde über einen weiten Dosisbereich (5 - 30 mg zweimal täglich) bestimmt. Das Verhältnis von Rivaroxaban Konzentration und Faktor Xa-Aktivität wurde am besten durch ein E_{max} Modell beschrieben. PT Daten werden im Allgemeinen besser mit einem linearen Modell beschrieben. In Abhängigkeit von den verschiedenen verwendeten PT Reagenzien unterschied sich das Steigungsmaß deutlich. Bei Verwendung von Neoplastin PT betrug der PT Ausgangswert ca. 13 s, und das Steigungsmaß lag ungefähr bei 3 bis 4 s/(100 mcg/l). Die Ergebnisse der PK/PD Analyse in Phase II und III stimmten mit den bei gesunden Personen festgestellten Daten überein.

Kinder und Jugendliche
Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren im Anwendungsgebiet Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sind nicht erwiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zu akuter Toxizität, Phototoxizität, Genotoxizität, kanzerogenen Potential und juveniler Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe beobachteten Auswirkungen waren hauptsächlich auf eine gesteigerte pharmakodynamische Aktivität von Rivaroxaban zurückzuführen. Bei Ratten wurden bei klinisch relevanten Expositionsraten erhöhte IgG und IgA Plasmakonzentrationen gesehen.
Bei Ratten konnten keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet werden. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität, die mit der pharmakologischen Wirkung von Rivaroxaban (z.B. Blutungskomplikationen) in Zusammenhang steht. Bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen wurden embryofetale Toxizität (Postimplantationsverlust, verzögerte/beschleunigte Ossifikation, multiple helle Flecken in der Leber) und ein vermehrtes Auftreten von spontanen Fehlbildungen sowie Veränderungen der Plazenta beobachtet. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten wurde eine verminderte Lebensfähigkeit der Nachkommen bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, beobachtet.

Rivaroxaban wurde bei juvenilen Ratten über eine Behandlungsdauer von bis zu 3 Monaten ab Tag 4 nach der Geburt untersucht und zeigte einen nicht dosisabhängigen Anstieg periinsulärer Blutungen. Es wurden keine Belege für eine zielorganspezifische Toxizität gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (2910)

Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug
Macrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Zerstoßene Tabletten
Zerstoßene Rivaroxaban-Tabletten sind in Wasser und in Apfelmus bis zu 4 Stunden haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Umkartons mit 10, 14, 28, 42 oder 98 Filmtabletten in PP/Aluminiumfolie-Blisterpackungen.
Umkartons mit 10 x 1 oder 100 x 1 Filmtabletten in perforierten PP/Aluminiumfolie-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.
Bündelpackungen, die 100 (10 Packungen zu je 10 x 1) Filmtabletten in perforierten PP/Aluminiumfolie-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen enthalten.
Umkartons mit 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blisterpackungen.
HDPE-Flaschen mit PP Schraubverschluss, die 100 Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zerkleinern von Tabletten
Rivaroxaban-Tabletten können zerstoßen und in 50 ml Wasser suspendiert über eine nasogastrale Sonde oder eine Magensonde verabreicht werden, nachdem die korrekte Lage im Magen überprüft wurde. Anschließend ist die Sonde mit Wasser zu spülen. Da die Resorption von Rivaroxaban vom Ort der Wirkstofffreisetzung abhängt, ist die Anwendung von Rivaroxaban distal des Magens zu vermeiden, da dies zu einer verminderten Resorption und dadurch zu einer geringeren Wirkstoffexposition führen kann. Unmittelbar nach Verabreichung einer zerstoßenen 15 mg oder 20 mg Rivaroxaban-Tablette sollte eine enterale Nahrungsgabe erfolgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. September 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen

Tel.: +49 (0)214-30 513 48
Fax: +49 (0)214-2605 516 03
E-Mail: medical-information@bayer.com

DE/33