1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto® 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Das Granulat enthält 19,7 mg Rivaroxaban pro Gramm.
Jede Flasche enthält 51,7 mg Rivaroxaban oder 103,4 mg Rivaroxaban.
Nach der Rekonstitution enthält die Suspension zum Einnehmen 1 mg Rivaroxaban pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder ml der rekonstituierten Suspension zum Einnehmen enthält 1,8 mg Natriumbenzoat (E 211), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Weißes Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifgeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosis und Häufigkeit der Anwendung richten sich nach dem Körpergewicht (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Empfohlene Dosis für Xarelto bei pädiatrischen Patienten von Reifgeborenen (nach mindestens 10tägiger oraler Ernährung und mit einem Gewicht von mindestens 2,6 kg) bis zu Kindern unter 18 Jahren

Körpergewicht (kg)		Dosierungsschema Rivaroxaban-Dosis			Tagesgesamtdosis	Passende blaue Spritze
		(1 mg Rivaroxaban entspricht 1 ml Suspension)				
Min.	Max.	einmal täglich	zweimal täglich	dreimal täglich		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
12	< 30		5 mg		10 mg	5 ml oder 10 ml
30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml

Das Gewicht des Kindes ist zu überwachen und die Dosis regelmäßig zu kontrollieren, insbesondere bei Kindern unter 12 kg, um sicherzustellen, dass eine therapeutisch wirksame Dosis beibehalten wird. Dosisanpassungen sollten nur auf der Grundlage von Änderungen des Körpergewichts vorgenommen werden.

Häufigkeit der Gabe:

- *Bei einem Dosierungsschema mit einmal täglicher Gabe*
  Die Dosen sollten in einem Abstand von ca. 24 Stunden eingenommen werden.
- *Bei einem Dosierungsschema mit zweimal täglicher Gabe*
  Die Dosen sollten in einem Abstand von ca. 12 Stunden eingenommen werden.
- *Bei einem Dosierungsschema mit dreimal täglicher Gabe*
  Die Dosen sollten in einem Abstand von ca. 8 Stunden eingenommen werden.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 2,6 kg und weniger als 30 kg sollte ausschließlich die Suspension zum Einnehmen angewendet werden. Xarelto-Tabletten dürfen nicht zerteilt werden, und es dürfen keine Xarelto-Tabletten mit geringerer Stärke verwendet werden, um Dosen für Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg zu erhalten.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg kann Xarelto einmal täglich als Suspension zum Einnehmen oder als 15 mg oder 20 mg Tablette verabreicht werden.

Xarelto Suspension zum Einnehmen wird entweder mit einer blauen Spritze zu 1 ml oder 5 ml und 10 ml (Dosierspritze für Zubereitungen zum Einnehmen) mit passendem Adapter bereitgestellt. Um eine genaue Dosierung zu gewährleisten, wird empfohlen, die blauen Spritzen wie folgt zu verwenden:

- Die blaue 1 ml Spritze für Zubereitungen zum Einnehmen (mit 0,1 ml-Markierungen) für Patienten mit einem Gewicht von weniger als 4 kg
- Die blaue 5 ml Spritze für Zubereitungen zum Einnehmen (mit 0,2 ml-Markierungen) für Patienten mit einem Gewicht von 4 kg bis weniger als 30 kg
- Die blaue 10 ml Spritze für Zubereitungen zum Einnehmen (mit 0,5 ml-Markierungen) für Patienten mit einem Gewicht von mindestens 12 kg

Bei Patienten mit einem Gewicht von 12 kg bis weniger als 30 kg kann entweder die blaue Spritze zu 5 ml oder 10 ml angewendet werden.
Es wird empfohlen, dass das medizinische Fachpersonal den Patienten oder die Betreuungsperson berät, welche blaue Spritze zu verwenden ist, um sicherzustellen, dass das richtige Volumen verabreicht wird.
Dem Arzneimittel liegt eine Gebrauchsanweisung bei.

Behandlungsbeginn

- *Pädiatrische Patienten von Reifgeborenen bis zu einem Alter von unter 6 Monaten*
  Die Behandlung pädiatrischer Patienten von Reifgeborenen bis zu einem Alter von unter 6 Monaten, die nach mindestens 37 Schwangerschaftswochen geboren wurden, mindestens 2,6 kg wiegen und seit mindestens 10 Tagen oral ernährt werden, sollte nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die Dosierung von Xarelto Suspension zum Einnehmen richtet sich nach dem Körpergewicht (siehe Tabelle 1).
- *Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren*
  Die Behandlung pädiatrischer Patienten im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren sollte nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Dosierung von Xarelto richtet sich nach dem Körpergewicht (siehe Tabelle 1).

Dauer der Behandlung

- *Alle Kinder, außer Kinder unter 2 Jahren mit katheterbedingter Thrombose*
  Die Behandlung sollte über mindestens 3 Monate erfolgen. Die Behandlung kann auf bis zu 12 Monate ausgedehnt werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. 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.
- *Kinder unter 2 Jahren mit katheterbedingter Thrombose*
  Die Behandlung sollte über mindestens 1 Monat erfolgen. Die Behandlung kann auf bis zu 3 Monate ausgedehnt werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer über 1 Monat hinaus fortgesetzten Therapie sollte individuell beurteilt werden, wobei das Risiko für eine rezidivierende Thrombose gegen das potenzielle Blutungsrisiko abzuwägen ist.

Versäumte Dosen

- *Dosierungsschema mit einmal täglicher Gabe*
  Wenn eine Dosis bei einmal täglicher Einnahme 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.
- *Dosierungsschema mit zweimal täglicher Gabe*
  Wenn eine Morgendosis bei zweimal täglicher Einnahme vergessen wurde, sollte diese sobald wie möglich eingenommen werden, nachdem dies bemerkt wurde. Die Dosis kann zusammen mit der Abenddosis eingenommen werden. Eine versäumte Abenddosis kann nur am selben Abend nachgeholt werden, der Patient darf am nächsten Morgen nicht die doppelte Menge einnehmen.
- *Dosierungsschema mit dreimal täglicher Gabe*
  Bei dreimal täglicher Einnahme sollte einfach zum nächsten vorgesehen Zeitpunkt mit dem dreimal täglichen Dosierungsschema mit ca. 8-stündigen Abständen fortgesetzt werden, ohne die versäumte Dosis nachzuholen.

Am nächsten Tag sollte das Kind mit dem normalen Dosierungsschema mit einmal, zweimal oder dreimal täglicher Einnahme fortfahren.

Umstellung von parenteral verabreichten Antikoagulanzien auf Xarelto
Bei Patienten, die aktuell ein parenterales Antikoagulans verabreicht bekommen, ist mit Xarelto 0 bis 2 Stunden vor dem Zeitpunkt der nächsten geplanten Verabreichung des parenteralen Arzneimittels (z.B. niedermolekulare Heparine) 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.

Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Xarelto
Die VKA-Behandlung sollte beendet und die Xarelto-Therapie begonnen werden, sobald die *International Normalised Ratio* (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.
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).

Besondere Patientengruppen
Nierenfunktionsstörungen

- Kinder ab 1 Jahr 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 ab 1 Jahr 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).
- Kinder unter 1 Jahr: Die Nierenfunktion sollte nur anhand des Serumkreatinins bestimmt werden. Die Anwendung von Xarelto bei Kindern unter 1 Jahr mit Serumkreatininwerten über dem 97,5. Perzentil (siehe Tabelle 2) wird nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2: Referenzwerte für Serumkreatinin bei Kindern unter 1 Jahr (Boer et al., 2010)

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

Leberfunktionsstörungen
Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern mit Leberfunktionsstörung vor.
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).

Körpergewicht
Bei Kindern richtet sich die Dosis nach dem Körpergewicht (siehe oben, „Dosierung“).

Geschlecht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto bei Kindern im Alter von 0 bis < 18 Jahren in anderen Anwendungsgebieten als der Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) und der Prophylaxe von deren Rezidiven ist nicht erwiesen. Es liegen keine oder nicht ausreichende Daten zu anderen Anwendungsgebieten vor (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird die Anwendung von Xarelto bei Kindern unter 18 Jahren in anderen Anwendungsgebieten als der Behandlung von VTE und Prophylaxe von deren Rezidiven nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Xarelto ist zum Einnehmen.
Die Suspension zum Einnehmen sollte beim Füttern gegeben bzw. mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Einzelheiten zur Zubereitung und Verabreichung der Suspension zum Einnehmen, siehe Abschnitt 6.6.

Die Suspension zum Einnehmen kann über eine nasogastrale Sonde oder eine Magensonde verabreicht werden (siehe Abschnitte 5.2 und 6.6).
Unmittelbar nach jeder Dosis sollte eine übliche Portion Flüssigkeit eingenommen werden. Diese übliche Portion kann auch das zum Füttern vorgesehene Flüssigkeitsvolumen umfassen.
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.

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 anschließendes Mischen mit Wasser oder Apfelmus unmittelbar vor der Anwendung hergestellt und dann eingenommen 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.

Die Dosierung von Rivaroxaban kann in den folgenden Patientenpopulationen nicht zuverlässig bestimmt werden und wurde nicht untersucht. Das Arzneimittel wird daher nicht empfohlen bei Kindern unter 6 Monaten, die:

- nach weniger als 37 Schwangerschaftswochen geboren wurden oder
- ein Körpergewicht von weniger als 2,6 kg aufweisen oder
- seit weniger als 10 Tagen oral ernährt werden.

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).

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 Kindern ab 1 Jahr 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.
Bei Kindern unter 1 Jahr mit Serumkreatininwerten über dem 97,5. Perzentil wird die Anwendung von Xarelto nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
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.
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 (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln wie nichtsteroidalen 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 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-Aortenklappen-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 dieses Arzneimittels 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.

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 Lumbalpunktion
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 in diesen Situationen.
Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuronaler (epidural/spinal) Anästhesie oder Lumbalpunktion 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.
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 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).

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 Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1,8 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml Suspension zum Einnehmen. Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken. Eine Zunahme des Bilirubingehalts im Blut nach Verdrängung von Albumin kann einen Neugeborenenikterus verstärken und zu einem Kernikterus (nicht-konjugierte Bilirubinablagerungen im Hirngewebe) führen.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Milliliter, 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 Entwicklungsprogramm 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).
Weibliche Jugendliche 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 3).

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 3: Anzahl der untersuchten Patienten, Tagesgesamtdosis und maximale Behandlungsdauer in Phase-III-Studien mit Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen

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

Indikation	Anzahl Patienten*	Tagesgesamtdosis	Maximale Behandlungsdauer
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 4) (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 4: 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 5 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 5: 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			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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	
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				

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
	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 „Maßnah-

men 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.
Ein spezifisches, neutralisierendes Arzneimittel zur Antagonisierung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban ist für Kinder nicht verfügbar.
Um die Resorption von Rivaroxaban bei Überdosierung zu vermindern, kann der Einsatz von Aktivkohle in Betracht gezogen werden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

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: 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 (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.

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 Rivaroxaban 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 8 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
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 6 und 7 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 6: 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 %)

Ereignis	Rivaroxaban N = 335*	Vergleichspräparat N = 165*
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 7: 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.

Thromboseprophylaxe bei pädiatrischen Patienten mit congenitaler Herzerkrankung nach einer Fontan-Operation
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban zur Thromboseprophylaxe wurde bei 110 pädiatrischen Patienten mit congenitaler Herzerkrankung, welche sich innerhalb von 4 Monaten vor Teilnahmebeginn einer Fontan-Operation unterzogen hatten, in einer prospektiven, offenen, 2-teiligen (Teil B aktiv kontrolliert) Studie (UNIVERSE) untersucht. Rivaroxaban wurde im Vergleich zu Acetylsalicylsäure über 12 Monate zur Thromboseprophylaxe bei Kindern von 2 bis 8 Jahren mit singulärem Ventrikel, die sich einer Fontan-Operation unterzogen haben, angewendet. Die Patienten erhielten entweder körpergewichtsabhängige Dosen Rivaroxaban ([n=76], sodass die Exposition der täglichen 10 mg-Dosis bei Erwachsenen entspricht) oder Acetylsalicylsäure ([n=34], in etwa 5 mg/kg). Die in UNIVERSE untersuchte Dosis zur Thromboseprophylaxe war demnach niedriger und kann nicht aus der zugelassenen pädiatrischen Dosis für die Behandlung von VTE abgeleitet werden.
Es wurden wenige thromboembolische Ereignisse in der UNIVERSE-Studie beobachtet (Rivaroxaban-Gruppe 1 [1,6%] vs. Acetylsalicylsäure-Gruppe 3 [8,8%]) und die Anzahl an Blutungen war in beiden Studienarmen ähnlich mit 5 (7,8%) klinisch relevanten Blutungen (darunter 1 schwere Blutung) in der Rivaroxaban-Gruppe vs. 3 (8,8%; keine schwere Blutung) in der Acetylsalicylsäure-Gruppe.

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.

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 %).
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.
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.
Für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurde die Bioäquivalenz zur zugelassenen Tablette für die Dosis von 10 mg im Nüchternzustand und die Dosis von 20 mg im gesättigten Zustand nachgewiesen.
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 Suspension zum Einnehmen sollte 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 erfolgt 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

Leberfunktionsstörungen

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Erwachsenen zeigten zirrhotische Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) 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).

Nierenfunktionsstörungen

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern ab 1 Jahr mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m^2) oder zu Kindern unter 1 Jahr mit Serumkreatininwerten über dem 97,5. Perzentil vor (siehe Abschnitt 4.4).
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.

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.

Unterschiedliche Gewichtskategorien

Bei Erwachsenen hatten extreme Körpergewichte (< 50 kg oder > 120 kg) nur einen geringen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rivaroxaban (weniger als 25 %). 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.

Pharmakokinetische Daten bei Patienten

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 Probennahmezeitpunkten, deren Abstand in etwa den Tal- und Spitzenkonzentrationen im Verlauf des Dosierungsintervalls entsprach, in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Zusammenfassende Statistik (geometrischer Mittelwert [90%-Intervall]) der Plasmakonzentrationen (µg/l) von Rivaroxaban im Steady State nach Dosisschema und Alter

Zeitintervalle								
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		

Zeitintervalle								
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 unter der Nachweisgrenze wurden bei der statistischen Berechnung mit dem halben Wert der Nachweisgrenze berücksichtigt (Nachweisgrenze = 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zu akuter Toxizität, Phototoxizität, Genotoxizität, kanzerogenem 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

Citronensäure (E 330)
Hypromellose (2910)
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Mikrokristalline Cellulose und Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Natriumbenzoat (E 211)
Sucralose (E 955)
Xanthangummi (E 415)
Geschmack Sweet and Creamy: Geschmacksstoffe, Maltodextrin (Mais), Propylenglykol (E 1520) und arabisches Gummi (E 414).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach der Rekonstitution ist die Suspension 14 Tage lang stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 ºC lagern.
Nicht einfrieren.
Die zubereitete Suspension aufrecht stehend lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist in einer Faltschachtel verpackt, die Folgendes enthält:

- Für Kinder mit einem Gewicht von weniger als 4 kg:
  - 2,625 g Granulat, entsprechend 51,7 mg Rivaroxaban, in 1 Braunglasflasche für die Rekonstitution in 50 ml Wasser, verschlossen mit einem kindergesicherten Schraubverschluss.
  - 2 blaue Spritzen zu 1 ml mit 0,1 ml-Markierungen
  - 1 Adapter für Flaschen und blaue Spritzen
  - 1 Wasserspritze zu 60 ml mit 1 ml-Markierungen

oder

- Für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 4 kg:
  - 5,25 g Granulat, entsprechend 103,4 mg Rivaroxaban, in 1 Braunglasflasche für die Rekonstitution in 100 ml Wasser, verschlossen mit einem kindergesicherten Schraubverschluss.
  - 2 blaue Spritzen zu 5 ml mit 0,2 ml-Markierungen
  - 2 blaue Spritzen zu 10 ml mit 0,5 ml-Markierungen
  - 1 Adapter für Flaschen und blaue Spritzen
  - 1 Wasserspritze zu 100 ml mit 2 ml-Markierungen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Suspension
Vor der Verabreichung muss das Granulat mit nicht-kohlensäurehaltigem Wasser zu einer homogenen Suspension suspendiert werden, um eine Endkonzentration von 1 mg pro ml zu erreichen.
Die zu verwendende Wassermenge ist:

- 50 ml für die Flasche mit 2,625 g Granulat (51,7 mg Rivaroxaban), was nach derRekonstitution ein Gesamtvolumen von 51,7 ml ergibt.
- 100 ml für die Flasche mit 5,25 g Granulat (103,4 mg Rivaroxaban), was nach der Rekonstitution ein Gesamtvolumen von 103,4 ml ergibt.

Die Flasche muss nach der Rekonstitution 60 Sekunden lang und vor jeder Dosisentnahme 10 Sekunden lang geschüttelt werden. Nach der Rekonstitution ist das Arzneimittel eine weiße bis grauweiße Suspension. Zur Verabreichung der Dosis nach Rekonstitution sind die blauen Spritzen (1 ml, 5 ml oder 10 ml) vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1). Vollständige Angaben zur Zubereitung und Verabreichung der Suspension zum Einnehmen sind der Gebrauchsanweisung zu entnehmen, die dem Arzneimittel beigefügt ist, oder dem Schulungsvideo, das über den QR-Code auf der ebenfalls mit dem Arzneimittel beigelegten Patientenausweis aufgerufen werden kann.
Die Suspension kann über eine nasogastrale Sonde oder eine Magensonde verabreicht werden. Vor der Verabreichung von Xarelto ist die korrekte Lage der Sonde im Magen zu überprüfen. 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. Nach der Verabreichung ist die Sonde mit Wasser zu spülen. Unmittelbar danach sollte über die (transnasale) Magensonde Nahrung verabreicht werden.

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/1/08/472/050-051

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

September 2026

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/9