ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Rivaroxaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 27,90 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten von ca. 6,00 mm Durchmesser und mit Prägung „IL4“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rivaroxaban Accord, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Rivaroxaban Accord, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusserkrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 2,5 mg zweimal täglich.

- *ACS*

Patienten, die Rivaroxaban Accord 2,5 mg zweimal täglich einnehmen, sollten ebenfalls eine Tagesdosis von 75 - 100 mg ASS oder eine Tagesdosis von 75 - 100 mg ASS zusätzlich zu entweder einer Tagesdosis von 75 mg Clopidogrel oder einer üblichen Tagesdosis von Ticlopidin einnehmen.

Bei der Behandlung sollte regelmäßig bei jedem einzelnen Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung in Hinblick auf ischämische Ereignisse und Blutungsrisiko erfolgen. Über eine Verlängerung der Behandlung über 12 Monate hinaus sollte auf individueller Basis entschieden werden, da es nur begrenzte Erfahrungen über einen Zeitraum bis zu 24 Monate gibt (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung mit Rivaroxaban sollte so bald wie möglich nach der Stabilisierung des ACS-

Ereignisses (einschließlich Revaskularisationsmaßnahmen) erfolgen, jedoch frühestens 24 Stunden nach Einweisung in ein Krankenhaus und zu dem Zeitpunkt, an dem eine Therapie mit parenteral verabreichten Antikoagulanzien üblicherweise abgesetzt wird.

- *KHK/pAVK*

Patienten, die Rivaroxaban Accord 2,5 mg zweimal täglich einnehmen, sollten ebenfalls eine Tagesdosis von 75 - 100 mg ASS einnehmen.

Bei Patienten nach erfolgreicher Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten (chirurgisches oder endovaskuläres Verfahren einschließlich Hybrideingriffen) aufgrund einer symptomatischen pAVK darf die Behandlung erst nach Einsetzen der Hämostase aufgenommen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlungsdauer sollte auf Basis regelmäßiger Untersuchungen für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Dabei sollte das Risiko für thrombotische Ereignisse gegenüber dem Blutungsrisiko berücksichtigt werden.

- *ACS, KHK/pAVK*

Gleichzeitige Anwendung mit einer Thrombozytenaggregationshemmung
Bei Patienten mit einem akuten thrombotischen Ereignis oder einem vaskulären Eingriff und dem Bedarf einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung sollte die Fortsetzung der Behandlung mit Rivaroxaban Accord 2,5 mg zweimal täglich in Abhängigkeit von der Art des Ereignisses oder der Prozedur und dem Behandlungsschema der Thrombozytenaggregationshemmung bewertet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung wurden bei folgenden Patienten untersucht:
- Patienten mit kürzlich aufgetretenem ACS, in Kombination mit ASS plus Clopidogrel/Ticlopidin (siehe Abschnitt 4.1) und
- Patienten nach einer kürzlich erfolgten Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK, in Kombination mit ASS und ggf. kurzzeitiger Anwendung von Clopidogrel (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Versäumte Dosis
Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient die übliche Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt wie empfohlen einnehmen. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Rivaroxaban
Wenn Patienten von VKAs auf Rivaroxaban umgestellt werden, könnte die *International Normalised Ratio* (INR) nach der Einnahme von Rivaroxaban fälschlicherweise erhöht sein. Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Rivaroxaban nicht aussagekräftig und sollte deshalb nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Umstellung von Rivaroxaban auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Rivaroxaban auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Rivaroxaban zu einer erhöhten INR beitragen kann.
Bei Patienten, die von Rivaroxaban auf VKA umgestellt werden, sollte der VKA gleichzeitig verabreicht werden, bis die INR $\geq$ 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 Rivaroxaban und VKA einnehmen, sollte die INR-

Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergehenden Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Rivaroxaban erfolgen. Sobald Rivaroxaban Accord abgesetzt ist, kann eine zuverlässige INR-Bestimmung erfolgen, wenn die letzte Einnahme mindestens 24 Stunden zurückliegt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Umstellung von parenteral verabreichten Antikoagulanzien auf Rivaroxaban
Bei Patienten, die momentan ein parenterales Antikoagulans verabreicht bekommen, ist das parenterale Antikoagulans abzusetzen. Mit Rivaroxaban 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 Rivaroxaban auf parenteral verabreichte Antikoagulanzien
Die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans sollte zu dem Zeitpunkt verabreicht werden, an dem die nächste Dosis Rivaroxaban eingenommen werden sollte.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
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 Rivaroxaban Accord 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 leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min) oder mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Rivaroxaban Accord 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).

Ältere Patienten
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)
Mit zunehmendem Alter steigt das Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

Körpergewicht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Geschlecht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Anwendung von Rivaroxaban Accord bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Rivaroxaban Accord ist zum Einnehmen.
Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenohmen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Zerkleinern von Tabletten

Falls Patienten nicht in der Lage sind, die Tabletten als Ganzes zu schlucken, können Rivaroxaban Accord Tabletten unmittelbar vor der Anwendung auch zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus gemischt und dann eingenommen werden.
Zerstoßene Tabletten können auch über 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 Wirbelsäulenverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Wirbelsäule 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).

Gleichzeitige Behandlung nach ACS mit einer plättchenhemmenden Behandlung bei Patienten mit anamnestischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Behandlung von KHK/pAVK mit ASS bei Patienten mit früherem hämorrhagischen oder lakunären Schlaganfall oder einem Schlaganfall im vergangenen Monat (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei ACS-Patienten wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit den Plättchenhemmern ASS allein oder ASS plus Clopidogrel/ Ticlopidin untersucht.
Bei Patienten mit hohem Risiko für ischämische Ereignisse und mit KHK/pAVK wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit ASS untersucht.
Bei Patienten nach einer kürzlich erfolgten Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit dem Plättchenhemmer ASS allein oder mit ASS plus kurzzeitiger Anwendung von Clopidogrel untersucht. Bei Bedarf sollte die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel von kurzer Dauer sein; eine langfristige duale Thrombozytenaggregationshemmung sollte vermieden werden (siehe

Abschnitt 5.1).

Die Behandlung in Kombination mit anderen Plättchenhenmmern, wie z. B. Prasugrel oder Ticagrelor, wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

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

Blutungsrisiko

Wie bei anderen Antikoagulanzien sollten Patienten, die Rivaroxaban Accord einnehmen, sorgfältig auf Blutungsanzeichen beobachtet werden. Bei Fällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird empfohlen, es mit Vorsicht einzusetzen. Die Gabe von Rivaroxaban Accord 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, wenn diese zusätzlich zur einfachen oder dualen plättchenhemmenden Therapie erfolgte. 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. Daher sollte die Anwendung von Rivaroxaban zusammen mit einer dualen plättchenhemmenden Therapie bei Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko gegen den Nutzen hinsichtlich der Prophylaxe von atherothrombotischen Ereignissen abgewogen werden. Zusätzlich müssen diese Patienten nach Behandlungsbeginn 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).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kann der Rivaroxaban Plasmaspiegel signifikant erhöht sein (im Mittel 1,6fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Rivaroxaban Accord mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min), die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen, ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

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 Rivaroxaban Accord 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 2,6fach), 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 nicht-steroidalen Entzündungshemmer (NSARs), Acetylsalicylsäure (ASS) 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 und 5.1).
Patienten, die mit Rivaroxaban und Plättchenhemmern behandelt werden, sollten nur dann gleichzeitig mit NSARs behandelt werden, wenn der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt.
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

Es sollte mit Vorsicht bei ACS- und KHK/pAVK-Patienten angewendet werden, die:

- älter als 75 Jahre sind, wenn sie zusätzlich mit ASS allein oder mit ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin behandelt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung sollte regelmäßig individuell beurteilt werden.
- ein niedrigeres Körpergewicht (< 60 kg) aufweisen, wenn sie zusätzlich mit ASS allein oder mit ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin behandelt werden.
- KHK-Patienten mit schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz. Studiendaten deuten darauf hin, dass diese Patienten nur geringfügig von einer Behandlung mit Rivaroxaban profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

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 Rivaroxaban wurden bei Patienten mit künstlichen Herzklappen nicht untersucht; daher liegen keine Daten vor, die eine angemessene

antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban in dieser Patientengruppe belegen. Die Behandlung mit Rivaroxaban Accord wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit anamnestischem Schlaganfall und/oder TIA

Patienten mit ACS
Rivaroxaban 2,5 mg ist kontraindiziert zur Behandlung nach einem ACS bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden einige ACS-Patienten mit anamnestischen Schlaganfall oder TIA untersucht, die wenigen verfügbaren Daten zur Wirksamkeit weisen aber darauf hin, dass diese Patienten nicht von der Behandlung profitieren.

Patienten mit KHK/pAVK
KHK/pAVK-Patienten mit früherem hämorrhagischen oder lakunären Schlaganfall oder einem ischämischen, nicht lakunären Schlaganfall im vergangenen Monat wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).
Patienten nach einer kürzlich erfolgten Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte wurden nicht untersucht. Die Behandlung mit Rivaroxaban 2,5 mg sollte bei diesen Patienten unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung vermieden werden.

Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom

Direkt wirkende orale Antikoagulanzien (DOACs), 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 zu einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten mit einer erhöhten Rate rezidivierender thrombotischer Ereignisse verbunden sein
Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Bei der Anwendung von neuraxialer 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 neuraxialen 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 Rivaroxaban 2,5 mg und Plättchenhemmern in diesen Situationen. . Die Thrombozytenaggregationshemmer sollten entsprechend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation abgesetzt werden.
Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuraxialer (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 (siehe Abschnitt 5.2). Der exakte Zeitpunkt, wann bei jedem Patienten eine möglichst geringe antikoagulatorische Wirkung erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt.

Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen

Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Rivaroxaban Accord 2,5 mg mindestens 12 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden, falls dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann. Wenn der Patient sich einer geplanten Operation unterziehen muss und eine plättchenhemmende Wirkung unerwünscht ist, sollten Thrombozytenaggregationshemmer entsprechend der Verschreibungsinformation des Herstellers abgesetzt werden.
Falls der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Notwendigkeit des Eingriffs abgewogen werden.
Rivaroxaban Accord 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 Abschnitte 5.1 und 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

Rivaroxaban Accord 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 Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 2,6fachen bzw. 2,5fachen Anstieg des mittleren AUC Wertes sowie zu einem 1,7fachen bzw. 1,6fachen Anstieg der mittleren C_{max} Werte 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 Rivaroxaban 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 1,5fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,4fachen Anstieg der C_{max} Werte 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 1,3fachen 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 1,8fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,6fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung induzierte Erythromycin gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion einen 2,0fachen Anstieg der mittleren AUC und einen 1,6fachen 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 1,4fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban AUC und einem 1,3fachen 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).

NSAR/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 diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen (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 weisen 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 des mittleren AUC Wertes 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 inhibierende noch induzierende Wirkung auf relevante CYP Isoenzyme, wie z. B. CYP3A4.
Es wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban bei stillenden Frauen sind nicht erwiesen. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass Rivaroxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Rivaroxaban 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

Rivaroxabanhat 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 der Patienten ***	**Tagesgesamtdosis**	**Maximale Behandlungs-dauer**
Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben	6.097	10 mg	39 Tage
Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei bei ambulanten Patienten	3.997	10 mg	39 Tage
Behandlung tiefer Venenthrombose (TVT), Lungenembolie (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 (siehe auch Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten) (Tabelle 2). 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 venösen Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben	6,8 % der Patienten	5,9 % der Patienten
Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei ambulanten Patienten	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 akuten Koronarsyndrom (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 Rivaroxaban 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 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 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. Bindehaut-einblutung)				
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			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	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 Unterhautgewebes				
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		Kompartment-syndrom 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]			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzien die Möglichkeit einer Blutung in Betracht gezogen werden.

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In seltenen Fällen wurde über Überdosierungen von bis zu 1.960 mg berichtet.Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig auf Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe Abschnitt „Maßnahme bei Blutungen“). Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supra-therapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet.
Ein spezifisches, neutralisierendes Arzneimittel (Andexanet alfa) zur Antagonisierung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban ist 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 eine Halbwertszeit von etwa 5 bis 13 Stunden (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 Patienten 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, aber keine Erfahrungen mit Aminokapronsäure und Aprotinin bei Patienten vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es gibt weder wissenschaftliche Gründe für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Gabe des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

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 mit oraler Bioverfügbarkeit. 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.
In einer klinischen pharmakologischen Studie über die Aufhebung der pharmakodynamischen Effekte von Rivaroxaban bei gesunden erwachsenen Probanden (n=22) wurden die Wirkungen 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).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

ACS
Das klinische Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurde geplant, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei der Prophylaxe kardiovaskulärer (KV) Mortalität, Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem ACS (ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt [STEMI], Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt [NSTEMI] oder instabiler Angina [IA]) zu zeigen. In der pivotalen doppelblinden ATLAS ACS 2 TIMI 51-Studie wurden 15.526 Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer von drei Behandlungsgruppen randomisiert zugeteilt: Rivaroxaban 2,5 mg oral zweimal täglich, 5 mg oral zweimal täglich oder Placebo zweimal täglich zusätzlich verabreicht zu ASS allein oder zu ASS plus einem Thienopyridin (Clopidogrel oder Ticlopidin). Patienten mit einem ACS, die jünger als 55 Jahre waren, hatten zusätzlich entweder Diabetes mellitus oder einen vorangegangenen Myokardinfarkt. Die mittlere Behandlungszeit lag bei 13 Monaten, insgesamt betrug die Behandlungsdauer bis nahezu 3 Jahre. 93,2 % der Patienten erhielten gleichzeitig ASS zusammen mit einer Thienopyridin-Behandlung und 6,8 % erhielten nur ASS. Von den Patienten, die eine duale plättchenhemmende Therapie erhielten, bekamen 98,8 % Clopidogrel, 0,9 % bekamen Ticlopidin und 0,3 % Prasugrel. Die Patienten erhielten die erste Dosis Rivaroxaban mindestens 24 Stunden und bis zu 7 Tage (im Mittel 4,7 Tage) nach Einweisung in ein Krankenhaus, jedoch so schnell wie möglich nach Stabilisierung des ACS-Ereignisses, einschließlich Revaskularisationsmaßnahmen, und zu dem Zeitpunkt, an dem eine Therapie mit parenteral verabreichten Antikoagulanzien üblicherweise beendet würde.

Beide Rivaroxaban-Regimes (2,5 mg zweimal täglich und 5 mg zweimal täglich) erwiesen sich als effektiv zur weiteren Reduzierung des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen zusätzlich zur thrombozytenaggregationshemmenden Standardtherapie. Die Verabreichung von 2,5 mg zweimal täglich verringerte die Mortalität und es gibt Belege dafür, dass diese niedrigere Dosis mit einem verringerten Blutungsrisiko einherging. Deswegen wird Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich, zusätzlich zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach einem ACS mit erhöhten kardialen Biomarkern empfohlen.

Im Vergleich zu Placebo verringerte Rivaroxaban signifikant den primären kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität, MI oder Schlaganfall. Der Nutzen war hauptsächlich auf eine Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Myokardinfarkt-Rate zurückzuführen und ergab sich früh mit einem konstanten Effekt über die gesamte Behandlungszeit (siehe Tabelle 4 und Abbildung 1). Auch der erste sekundäre Endpunkt (Gesamtmortalität, MI oder Schlaganfall) wurde signifikant verringert. Eine zusätzliche, retrospektive Analyse zeigte eine nominelle signifikante Reduktion der Inzidenz von Stentthrombosen im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4). Die Inzidenzraten für den primären Sicherheitsendpunkt (nicht-koronaraterielle Bypass-Operation (CABG) schwere Blutungen nach der TIMI-Definition) waren bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten höher als bei Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 6). Allerdings waren die Inzidenzraten zwischen Rivaroxaban und Placebo ausgewogen im Hinblick auf Blutungsereignisse mit Todesfolge, einer mit intravenös verabreichten inotropen Arzneimitteln behandelten Hypotonie und operativen Eingriffen zur Behandlung anhaltender Blutungen.

In Tabelle 5 werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten, die eine perkutane Koronarintervention (PCI) erhielten, dargestellt. Die Ergebnisse zur Sicherheit bei dieser Subgruppe der Patienten mit PCI waren vergleichbar mit den Gesamt-Sicherheitsergebnissen.

Patienten mit erhöhten Werten der Biomarker (Troponin oder CK-MB) und ohne anamnestischen Schlaganfall/TIA stellten 80 % der Studienpopulation. Die Ergebnisse dieser Patientenpopulation waren ebenfalls konsistent mit den Gesamt-Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnissen.

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Phase-III-ATLAS ACS 2 TIMI 51

Studienpopulation	**Patienten mit kürzlich aufgetretenem akuten Koronarsyndrom** [a)]	
Behandlungsdosis	**Rivaroxaban 2,5 mg, zweimal täglich, N = 5.114 n (%) Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert** [b)]	**Placebo N = 5.113 n (%)**
Kardiovaskuläre Mortalität, MI oder Schlaganfall	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Gesamtmortalität, MI oder Schlaganfall	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskuläre Mortalität	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Gesamtmortalität	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
MI	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Schlaganfall	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stentthrombose	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) modifizierter Intent-to-Treat-Datensatz (Intent-to-Treat-Gesamt-Datensatz für Stentthrombose)
b) vs. Placebo; Log-Rank p-Wert
* statistisch überlegen
** nominell signifikant

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Phase-III-ATLAS ACS 2 TIMI 51 für Patienten, die eine PCI erhielten

Studienpopulation	**Patienten mit kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom, die eine PCI erhielten** [a)]	
Behandlungsdosis	**Rivaroxaban 2,5 mg, zweimal täglich, N = 3.114 n (%) Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert** [b)]	**Placebo N = 3.096 n (%)**
Kardiovaskuläre Mortalität, MI oder Schlaganfall	153 (4,9%) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskuläre Mortalität	24 (0,8%) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Gesamtmortalität	31 (1,0%) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
MI	115 (3,7%) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Schlaganfall	27 (0,9%) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stentthrombose	47 (1,5%) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

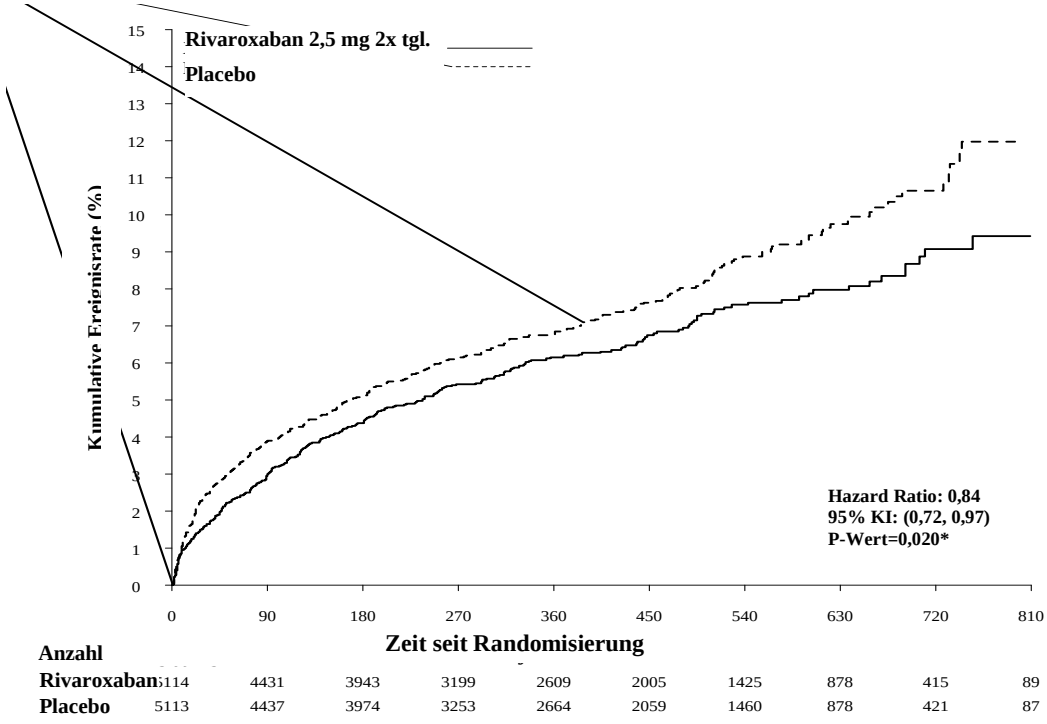
a) modifizierter Intent-to-Treat-Datensatz (Intent-to-Treat-Gesamt-Datensatz für Stentthrombose)
b) vs. Placebo; Log-Rank p-Wert
** nominell signifikant

Tabelle 6: Ergebnisse zur Sicherheit aus Phase-III-ATLAS ACS 2 TIMI 51

Studienpopulation	**Patienten mit kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom** [a)]	
Behandlungsdosis	**Rivaroxaban 2,5 mg, zweimal täglich, N = 5.115 n (%) Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert** [b)]	**Placebo N = 5.125 n (%)**
Schwere Blutungen nach der TIMI-Definition, die nicht im Zusammenhang mit einer Bypass-Operation stehen	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Blutungsereignisse mit Todesfolge	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Symptomatische intrakranielle Blutung	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hypotonie, die mit intravenös verabreichten inotropen Arzneimitteln behandelt werden muss	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Operativer Eingriff zur Behandlung anhaltender Blutungen	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfusion von 4 oder mehr Einheiten Blut innerhalb eines Zeitraums von 48 Stunden	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) Sicherheitspopulation, unter Behandlung
b) vs. Placebo; Log-Rank p-Wert
* statistisch signifikant

Abbildung 1: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des primären Wirksamkeitsendpunktes (Kardiovaskuläre Mortalität, MI oder Schlaganfall)



KHK/pAVK

In der Phase-III-Studie COMPASS (27.395 Patienten, 78,0 % männlich, 22,0 % weiblich) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban zur Verhinderung kardiovaskulärer (KV) Ereignisse mit dem kombinierten Endpunkt aus KV-Mortalität, MI und Schlaganfall bei Patienten mit KHK oder symptomatischer pAVK mit einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse nachgewiesen. Patienten wurden über einen medianen Zeitraum von 23 Monaten (Maximum: 3,9 Jahre) nachbeobachtet.

Studienteilnehmer ohne kontinuierlichen Bedarf einer Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer erhielten randomisiert Pantoprazol oder Placebo. Alle Patienten wurden danach im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich/ASS 100 mg einmal täglich, Rivaroxaban 5 mg zweimal täglich oder ASS 100 mg einmal täglich allein sowie ein entsprechendes Placebo.

KHK-Patienten hatten eine KHK, die mehr als ein Gefäß betraf, und/oder einen anamnestischen MI. Bei Patienten < 65 Jahren waren eine Atherosklerose unter Beteiligung von mindestens zwei Gefäßregionen oder mindestens zwei zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren erforderlich.

pAVK-Patienten hatten sich zuvor einem Eingriff unterzogen, wie Bypass-Operation oder perkutane transluminale Angioplastie, oder Amputation einer Gliedmaße oder eines Fußes aufgrund einer arteriellen Gefäßerkrankung oder hatten eine Claudicatio intermittens mit einem Knöchel-Arm-Index von < 0,90 und/oder eine signifikante Stenose einer peripheren Arterie oder vorherige Revaskularisation der Karotis oder eine asymptomatische Stenose der Arteria carotis von ≥ 50 %.

Ausschlusskriterien waren unter anderem die Notwendigkeit einer dualen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder anderen nicht auf ASS basierenden Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulanzien sowie Patienten mit hohem Blutungsrisiko, Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion von < 30 % oder der New York Heart Association Klasse III oder IV, einem ischämischen, nicht lakunären Schlaganfall im vergangenen Monat oder einem hämorrhagischen oder lakunären Schlaganfall in der Vorgeschichte.

Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit ASS 100 mg einmal täglich war ASS 100 mg überlegen bei der Reduktion des primären kombinierten Endpunktes aus KV-Mortalität, MI und Schlaganfall (siehe Tabelle 7 und Abbildung 2).

Bezüglich des primären Sicherheitsendpunktes (schwere Blutungsereignisse, modifiziert nach ISTH) war bei den mit Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich behandelten Patienten, die zusätzlich ASS 100 mg einmal täglich erhielten, ein signifikanter Anstieg zu beobachten, im Vergleich mit Patienten, die ASS 100 mg erhielten (siehe Tabelle 8).
Beim primären Wirksamkeitsendpunkt lag der beobachtete Nutzen von Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich plus ASS 100 mg einmal täglich im Vergleich mit ASS 100 mg einmal täglich bei einer HR=0,89 (95 %-KI: 0,7 - 1,1) bei Patienten ≥ 75 Jahren (Inzidenz: 6,3 % vs. 7,0 %) und einer HR=0,70 (95 %-KI: 0,6 - 0,8) bei Patienten < 75 Jahren (3,6 % vs. 5,0 %). Bei schweren Blutungen, modifiziert nach ISTH, wurde ein erhöhtes Risiko mit einer HR=2,12 (95 %-KI: 1,5 - 3,0) bei Patienten ≥ 75 Jahren (5,2 % vs. 2,5 %) und einer HR=1,53 (95 %-KI: 1,2 - 1,9) bei Patienten < 75 Jahren (2,6 % vs. 1,7 %) beobachtet.

Die Anwendung von Pantoprazol 40 mg einmal täglich zusätzlich zur antithrombotischen Studienmedikation bei Patienten ohne klinischen Bedarf an einer Behandlung mit Protonenpumpenhemmern zeigte keinen Nutzen bei der Prävention von Ereignissen im oberen Gastrointestinaltrakt (d.h. kombinierter Endpunkt aus oberen gastrointestinalen Blutungen, Ulzerationen oder oberen gastrointestinalen Obstruktionen oder Perforationen). Die Inzidenz für Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt betrug 0,39 pro 100 Patientenjahre in der Gruppe, die mit Pantoprazol 40 mg einmal täglich behandelt wurde und 0,44 pro 100 Patientenjahre in der Placebogruppe.

Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Phase-III-Studie COMPASS

Studien-population	**Patienten mit KHK/pAVK** [a)]					
Behandlungs-dosis	**Rivaroxaban 2,5 mg bid in Kombination mit ASS 100 mg od N = 9.152**		**ASS 100 mg od N = 9.126**			
	Patienten mit Ereignissen	**KM %**	**Patienten mit Ereig-nissen**	**KM %**	**HR (95 %-KI)**	**p-Wert** [b)]
Schlaganfall, MI oder KV-Mortalität	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Schlaganfall	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- MI	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- KV-Mortalität	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Gesamtmortalität	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71;0,96)	
Akute Extremitäten-ischämie	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32;0,92)	

a) Intent-to-Treat-Datensatz, Primäranalysen
b) vs. ASS 100 mg; Log-Rank p-Wert
* Die Verringerung beim primären Wirksamkeitsendpunkt war statistisch überlegen.
bid: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; KM %: Kaplan-Meier-Schätzung des kumulativen Inzidenzrisikos, berechnet nach 900 Tagen; KV: kardiovaskulär; MI: Myokardinfarkt; od: einmal täglich

Tabelle 8: Ergebnisse zur Sicherheit aus der Phase-III-Studie COMPASS

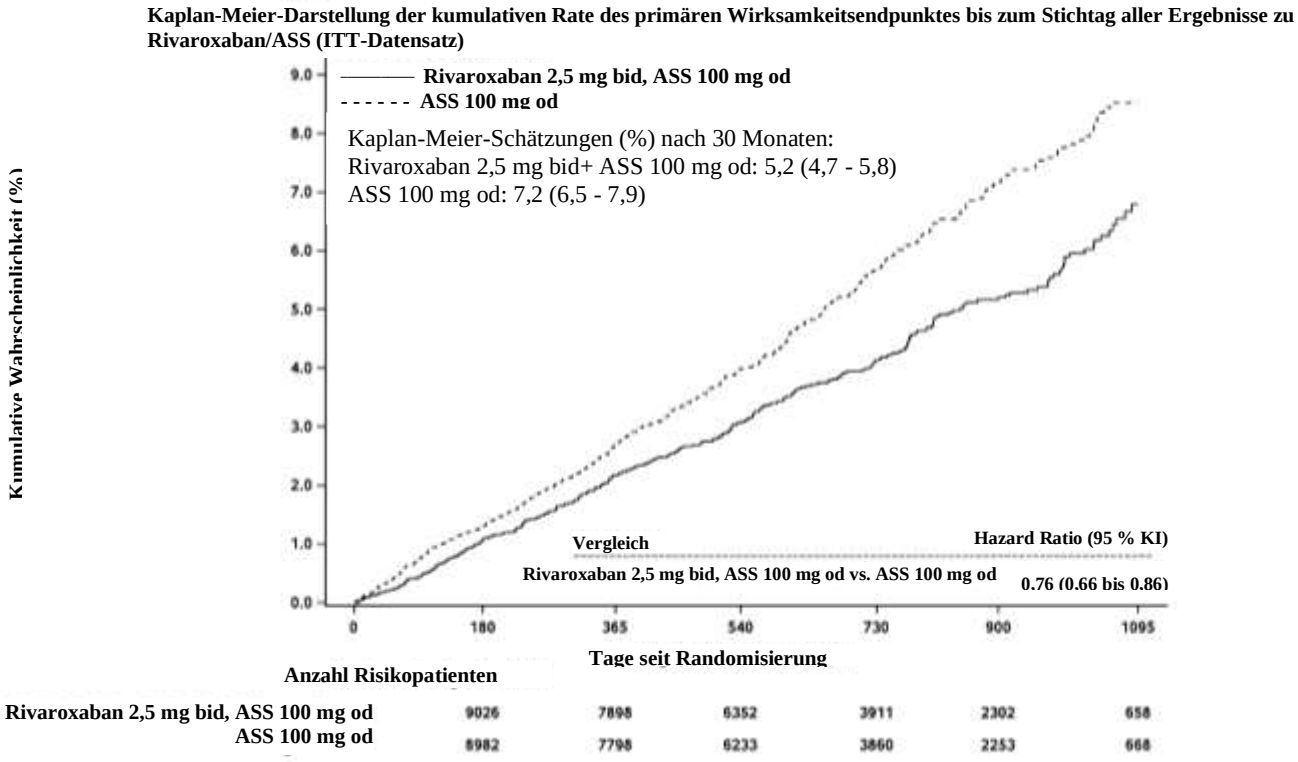
Studienpopulation	**Patienten mit KHK/pAVK** [a)]		
Behandlungsdosis	**Rivaroxaban 2,5 mg bid in Kombination mit ASS 100 mg od, N = 9.152 n (Kum. Risiko %)**	**ASS 100 mg od N = 9.126 n (Kum. Risiko %)**	**Hazard Ratio (95 %-KI) p-Wert** [b)]
Schwere Blutungen, modfiziert nach ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Blutungsereignisse mit Todesfolge	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Symptomatische Blutungen in kritischen Organen (ohne Todesfolge)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Blutungen im Operationsgebiet, die eine erneute Operation notwendig machten (ohne Todesfolge, nicht in kritischen Organen)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Blutungen, die zu einer Krankenhauseinweisung führten (ohne Todesfolge, nicht in kritischen Organen, keine erneute Operation erforderlich)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Mit Übernachtung	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Ohne Übernachung	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Schwere gastrointestinale Blutungen	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Schwere intrakranielle Blutungen	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) Intent-to-Treat-Datensatz, Primäranalysen

b) vs. ASS 100 mg; Log-Rank p-Wert

bid: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; Kum. Risiko: Kumulatives Inzidenzrisiko (Kaplan-Meier-Schätzungen) nach 30 Monaten; ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis,* Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseologie; od: einmal täglich

Abbildung 2: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des primären Wirksamkeitsendpunktes (Schlaganfall, Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Mortalität) in der Studie COMPASS



bid: zweimal täglich; od: einmal täglich; KI: Konfidenzintervall

Patienten nach kürzlich erfolgter Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK

In der pivotalen, doppelblinden Phase-III-Studie **VOYAGER PAD** wurden 6.564 Patienten nach einer kürzlich erfolgten erfolgreichen Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten (chirurgisches oder endovaskuläres Verfahren einschließlich Hybrideingriffen) aufgrund einer symptomatischen pAVK im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Gruppen mit antithrombotischer Behandlung randomisiert: Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit ASS 100 mg einmal täglich oder ASS 100 mg einmal täglich. Die Patienten durften zusätzlich eine Standarddosis Clopidogrel einmal täglich über bis zu 6 Monate erhalten. Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban plus ASS bei der Prophylaxe von Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall, kardiovaskulärer Mortalität, akuter Extremitätenischämie oder Majoramputation vaskulärer Ätiologie bei Patienten nach kürzlich erfolgter erfolgreicher Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK. Es wurden Patienten ≥ 50 Jahre mit dokumentierter mittlerer bis schwerer symptomatischer atherosklerotischer pAVK der unteren Extremitäten anhand einer Kombination der folgenden Merkmale eingeschlossen: klinisch (d. h. Funktionseinschränkungen), anatomisch (d. h. bildlicher Nachweis einer pAVK distal der äußeren Beckenarterie) und hämodynamisch (Knöchel-Arm-Index [ABI] ≤ 0,80 oder Zehen-Arm-Index [TBI] ≤ 0,60 bei Patienten ohne vorheriger Extremitätenvaskularisation oder ABI ≤ 0,85 bzw. TBI ≤ 0,65 bei Patienten mit vorheriger Extremitätenvaskularisation). Patienten, die eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für > 6 Monate, zusätzlich eine andere Thrombozytenaggregationshemmung als ASS und Clopidogrel oder orale Antikoagulanzien benötigten, sowie Patienten mit einer Vorgeschichte von intrakranieller Blutung, Schlaganfall oder TIA und Patienten mit einer eGFR < 15 ml/min wurden ausgeschlossen. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 24 Monate und die maximale Nachbeobachtungsdauer 4,1 Jahre. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten betrug 67 Jahre, und 17 % der Patientenpopulation war > 75 Jahre alt. Die mediane Zeit von der Index-Revaskularisationsmaßnahme bis zum Start der Studienbehandlung lag in der Gesamtpopulation bei 5 Tagen (6 Tage nach chirurgischer und 4 Tage nach endovaskulärer Revaskularisation einschließlich Hybrideingriffen). Insgesamt 53,0 % der Patienten erhielten eine kurzzeitige Hintergrundtherapie mit Clopidogrel über eine mediane Dauer von 31 Tagen. Laut Studienprotokoll konnte die Studienbehandlung so früh wie möglich

jedoch nicht später als 10 Tage nach einer erfolgreichen qualifizierenden Revaskularisationsmaßnahme und nach Einsetzen der Hämostase aufgenommen werden.
Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit ASS 100 mg einmal täglich war im Vergleich zu ASS allein bei der Reduktion des primären kombinierten Endpunkts aus Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall, kardiovaskulärer Mortalität, akuter Extremitätenischämie und Majoramputation vaskulärer Ätiologie überlegen (siehe Tabelle 9). Der primäre Sicherheitsendpunkt von schweren Blutungen nach der TIMI-Definition war bei Patienten, die mit Rivaroxaban und ASS behandelt wurden, erhöht, ohne dass es zu einem Anstieg tödlicher oder intrakranieller Blutungen kam (siehe Tabelle 10).
Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden in einer vorab festgelegten, hierarchischen Reihenfolge getestet (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Phase-III-Studie VOYAGER PAD

Studienpopulation		**Patienten nach kürzlich erfolgter Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK [a)]**	
Behandlungsdosis	**Rivaroxaban 2,5 mg bid in Kombination mit ASS 100 mg od N = 3.286 n (Kum. Risiko %)[c)]**	**ASS 100 mg od N = 3.278 n (Kum. Risiko %)[c)]**	**Hazard Ratio (95%-KI)[d)]**
Primärer Wirksamkeitsendpunkt[b)]	**508 (15,5 %)**	**584 (17,8 %)**	**0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043[e)]***
- MI	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- Ischämischer Schlaganfall	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- KV-Mortalität	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- Akute Extremitäten-ischämie[f)]	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- Majoramputation vaskulärer Ätiologie	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt			
Ungeplante Index-Extremitäten-revaskularisation aufgrund rezidivierender Extremitätenischämie	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 [e)]*
Krankenhauseinweisung aus koronarer oder peripherer thrombotischer Ursache (die unteren Gliedmaßen betreffend)	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 [e)]*

Tod jeglicher Ursache	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
VTE-Ereignisse	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

a) Intent-to-Treat-Datensatz, Primäranalysen, adjudiziert vom ICAC
b) Kombination aus MI, ischämischem Schlaganfall, kardiovaskulärer Mortalität (kardiovaskuläre Mortalität und Tod unbekannter Ursache), akuter Extremitätenischämie und Majoramputation vaskulärer Ätiologie
c) Es wird nur das erste Auftreten des betrachteten Endpunktereignisses aus dem Datenumfang eines Patienten berücksichtigt.
d) HR (95%-KI) gemäß Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Art des Eingriffs und Anwendung von Clopidogrel mit Behandlung als einziger Kovariate
e) Einseitiger p-Wert gemäß Log-Rank-Test, stratifiziert nach Art des Eingriffs und Anwendung von Clopidogrel mit Behandlung als Faktor
f) Akute Extremitätenischämie ist definiert als plötzliche signifikante Verschlechterung der Extremitätendurchblutung, entweder mit neuem Pulsdefizit oder Behandlungsbedarf (d. h. Thrombolyse, Thrombektomie oder dringende Revaskularisation) und daraus folgendem stationären Aufenthalt.
* Die Reduktion des Wirksamkeitsendpunkts war statistisch überlegen.
bid: zweimal täglich; od: einmal täglich; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; KV: kardiovaskulär; ICAC: *Independent Clinical Adjudication Committee*, Unabhängiger klinischer Gutachterausschuss

Tabelle 10: Ergebnisse zur Sicherheit aus der Phase-III-Studie VOYAGER PAD

Studienpopulation		**Patienten nach kürzlich erfolgter Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK [a)]**	
Behandlungsdosis	**Rivaroxaban 2,5 mg bid in Kombination mit ASS 100 mg od N = 3.256 n (Kum. Risiko %)[b)]**	**ASS 100 mg od N = 3.248 n (Kum. Risiko %)[b)]**	**Hazard Ratio (95%-KI)[c)] p-Wert [d)]**
Schwere Blutungen nach der TIMI-Definition (mit/ohne Zusammenhang mit einer Bypass-Operation)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Blutung mit Todesfolge	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakranielle Blutung	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Sichtbare Blutung mit Abfall von Hb ≥ 5 g/dl bzw. Hkt. ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
Schwere Blutung nach ISTH	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Blutung mit Todesfolge	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)

- Blutung in kritischen Organen ohne Todesfolge			
Klinisch relevante nicht schwere Blutung nach ISTH	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

a) Sicherheits-Datensatz (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten hatten), ICAC: *Independent Clinical Adjudication Committee*, Unabhängiger klinischer Gutachterausschuss

b) n = Anzahl Patienten mit Ereignissen; N = Anzahl Patienten unter Risiko; % = 100*n/N, n/100 Patientenjahre = Verhältnis der Anzahl an Patienten mit Inzidenzereignissen zur kumulativen Zeit unter Risiko

c) HR (95%-KI) gemäß Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Art des Eingriffs und Anwendung von Clopidogrel mit Behandlung als einziger Kovariate

d) Zweiseitiger p-Wert gemäß Log-Rank-Test, stratifiziert nach Art des Eingriffs und Anwendung von Clopidogrel mit Behandlung als Faktor

KHK und Herzinsuffizienz

In die **COMMANDER HF** Studie wurden 5.022 Patienten mit Herzinsuffizienz und signifikanter koronarer Herzerkrankung (KHK) im Anschluss an einen stationären Aufenthalt aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz eingeschlossen und in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert: Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich (N = 2.507) oder Placebo (N = 2.515). Die Gesamtdauer der Behandlung betrug im Median 504 Tage. Die Patienten mussten seit mindestens 3 Monaten eine symptomatische Herzinsuffizienz haben, und im Jahr vor dem Studieneinschluss musste die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bei ≤40 % liegen. Der Median der Ejektionsfraktion lag zu Beginn bei 34 % (IQR: 28 %-38 %) und 53 % der Patienten waren in NYHA-Stadien III oder IV klassifiziert.
Die primäre Wirksamkeitsanalyse (kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfakrt (MI) oder Schlaganfall) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe, die Rivaroxaban 2.5 mg zweimal täglich einnahm, und der Placebogruppe mit einer HR = 0,94 (95 %-KI 0,84 – 1.05); p = 0,270. Es wurde kein Unterschied in der Anzahl der Ereignisse Tod jeglicher Ursache zwischen der Rivaroxabangruppe und der Placebogruppe beobachtet (Ereignisrate pro 100 Patientenjahre: 11,41 vs. 11,63; HR =0.98; 95 %-KI 0,87-1,10; p = 0,743). Die Ereignisraten für MI pro 100 Patientenjahre (Rivaroxaban vs. Placebo) waren 2,08 vs. 2,52 (HR =0,83; 95 %-KI: 0,63 – 1,08; p = 0,165) und für Schlaganfall waren die Ereignisraten pro 100 Patientenjahre 1,08 vs. 1,62 (HR = 0,66; 95 %-KI: 0,47 – 0,95; p = 0,023). Der primäre Sicherheitsendpunkt (d.h kombinierter Endpunkt aus tödlichen Blutungen oder Blutungen in kritische Bereiche mit der Gefahr dauerhafter Schädigung) trat in der Gruppe, die mit Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich behandelt wurde, bei 18 Patienten (0,7 %) und in der Placebogruppe bei 23 Patienten (0,9 %) auf (HR = 0,80; 95 %-KI: 0,43 – 1,49; p = 0,484). In der Rivaroxabangruppe wurde verglichen mit Placebo ein statistisch signifikanter Anstieg der schweren Blutungen nach ISTH beobachtet (Ereignisrate pro 100 Patientenjahre: 2,04 vs. 1,21; HR =1,68; 95 %-KI: 1,18 – 2,39; p = 0,003).
Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Herzinsuffizienz waren die Behandlungseffekte in der Subgruppe der COMPASS-Studie mit denen der gesamten Studienpopulation vergleichbar (siehe Abschnitt KHK/pAVK).

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 das Rivaroxaban-haltige Referenzarzneimittel 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
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 weder bei der 2,5 mg noch der 10 mg Dosis. Die Rivaroxaban 2,5 mg und 10 mg Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis 15 mg einmal täglich annähernd linear. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei Ansteigen der Dosis. Dies ist im nüchternen Zustand ausgeprägter als nach einer Mahlzeit.
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.

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

Biotransformation und Elimination
Von der eingenommenen Rivaroxaban Dosis werden ungefähr 2/3 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, mit dem Urin 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.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht
Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei männlichen und weiblichen Patienten.

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

Unterschiedliche Gewichtskategorien
Extreme Körpergewichte (< 50 kg oder > 120 kg) hatten nur einen geringen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rivaroxaban (weniger als 25 %). Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Unterschiede in der ethnischen Zugehörigkeit
Hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Rivaroxaban wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen kaukasischen, afro-amerikanischen, lateinamerikanischen, japanischen oder chinesischen Patienten festgestellt.

Leberfunktionsstörung
Zirrhotische Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (klassifiziert als 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 (klassifiziert als 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).

Nierenfunktionsstörung
Die Rivaroxaban Exposition steigt 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).

Pharmakokinetische Daten bei Patienten
Bei Patienten nach ACS, die Rivaroxaban als eine 2,5 mg zweimal tägliche Gabe zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse erhielten, lag der geometrische Mittelwert der Konzentration (90 % Prädiktionsintervall) 2 - 4 h und etwa 12 h nach der Gabe (annähernd repräsentierend die Maximal- bzw. Minimal-Konzentrationen während des Dosierungsintervalls) bei 47 (13 - 123) bzw. 9,2 (4,4 - 18) mcg/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 in den Anwendungsgebieten ACS und KHK/pAVK sind nicht erwiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Einzeldosis-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 oder weibliche Fertilität beobachtet werden. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (z. B. Blutungskomplikationen), die mit der pharmakologischen Wirkung von Rivaroxaban 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 üblichen Fehlbildungen sowie Veränderungen der Plazenta beobachtet. In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten wurde eine verminderte Lebensfähigkeit der Nachkommen bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E468)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572)

Filmüberzug

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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

Transparente PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 28, 56, 98, 100, 168 oder 196 Filmtabletten oder perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1 oder 100 x 1 Tablette.
HDPE-Flasche mit weiß-opakem kindersicherem Polypropylenverschluss und induktionsversiegelter Dichtung. Packungsgrößen mit 30 oder 90 Filmtabletten.
HDPE-Flasche mit weiß-opakem Polypropylen-Schraubverschluss mit durchgehendem Gewinde und induktionsversiegelter Dichtung. Packungsgröße mit 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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. Eine enterale Nahrungsgabe ist unmittelbar nach Verabreichung der 2,5 mg Tabletten nicht erforderlich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/001-011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rivaroxaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 27,90 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Hellrosa- bis rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten von ca. 6 mm Durchmesser und mit Prägung „IL1“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen.

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.)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen
Die empfohlene Dosis ist 10 mg Rivaroxaban, einmal täglich eingenommen. Die erste Gabe sollte 6 bis 10 Stunden nach der Operation erfolgen, nachdem die Hämostase eingesetzt hat.

Die Dauer der Behandlung hängt vom individuellen venösen thromboembolischen Risiko des Patienten ab, das durch die Art der orthopädischen Operation bestimmt wird.
- Bei Patienten nach einer größeren Hüftoperation wird eine Behandlungsdauer von 5 Wochen empfohlen.
- Bei Patienten nach einer größeren Knieoperation wird eine Behandlungsdauer von 2 Wochen empfohlen.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Rivaroxaban Accord sofort einnehmen und dann am nächsten Tag mit der einmal täglichen Einnahme wie zuvor fortfahren.

Behandlung von TVT, Behandlung von LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE
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 Rivaroxaban Accord 10 mg einmal täglich eine rezidivierende TVT oder LE aufgetreten ist, sollte eine Dosierung von Rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord verfügbar.

Wenn eine Dosis während der Behandlungsphase, in der 15 mg zweimal täglich eingenommen werden (Tag 1 - 21), vergessen wurde, sollte der Patient Rivaroxaban Accord sofort einnehmen, um die Tagesdosis von 30 mg Rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord 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.

Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Rivaroxaban
Bei Patienten, die wegen TVT, LE sowie zur Prophylaxe von deren Rezidiven behandelt werden, sollte die VKA-Behandlung beendet und die Therapie mit Rivaroxaban begonnen werden, sobald die INR $\leq$ 2,5 ist.

Wenn Patienten von VKAs auf Rivaroxaban umgestellt werden, wird die *International Normalised Ratio* (INR) nach der Einnahme von Rivaroxaban fälschlicherweise erhöht sein. Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Rivaroxaban nicht aussagekräftig und sollte deshalb nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Umstellung von parenteral verabreichten Antikoagulanzien auf Rivaroxaban
Bei Patienten, die momentan ein parenterales Antikoagulans verabreicht bekommen, ist das parenterale Antikoagulans abzusetzen. Mit Rivaroxaban 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 Rivaroxaban auf parenteral verabreichte Antikoagulanzien
Die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans sollte zu dem Zeitpunkt verabreicht werden, an dem die nächste Dosis Rivaroxaban eingenommen werden sollte.

<u>Besondere Patientengruppen</u>
Nierenfunktionsstörung
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 Rivaroxaban Accord 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).

- Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen:
  ist bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min) oder einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

- Zur Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE:
  ist bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
  Bei Patienten mit einer mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min) oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min):
  Die 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 keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung
Rivaroxaban Accord 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).

Ältere Patienten
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Körpergewicht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Geschlecht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Anwendung von Rivaroxaban Accord bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Rivaroxaban Accord ist zum Einnehmen.
Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Zerkleinern von Tabletten
Falls Patienten nicht in der Lage sind, die Tabletten als Ganzes zu schlucken, können Rivaroxaban Accord Tabletten unmittelbar vor der Anwendung auch zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus gemischt und dann eingenommen werden.
Zerstoßene Tabletten können auch über 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 Wirbelsäulenverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Wirbelsäule 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 Rivaroxaban Accord einnehmen, sorgfältig auf Blutungsanzeichen beobachtet werden. Bei Fällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird empfohlen, es mit Vorsicht einzusetzen. Die Gabe von Rivaroxaban Accord 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 Patienten, die Rivaroxaban zur Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen erhalten, kann dies durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen der Patienten, häufige Kontrolle der chirurgischen Wunddrainage und regelmäßige Hämoglobinmessungen erfolgen.
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).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kann der Rivaroxaban Plasmaspiegel signifikant erhöht sein (im Mittel 1,6fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Rivaroxaban Accord mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min), die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen, ist Rivaroxaban Accord mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

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 Rivaroxaban Accord 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 2,6fach), 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 nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSARs), Acetylsalicylsäure (ASS) 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 Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom
Direkt wirkende orale Antikoagulanzien (DOAK), 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 zu einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einer erhöhten Rate rezidivierender thrombotischer Ereignisse verbunden sein.

Operationen nach Hüftfraktur
Rivaroxaban wurde nicht in interventionellen klinischen Studien zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit an Patienten, die sich einer Operation nach Hüftfraktur unterzogen haben, untersucht.

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

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion
Bei der Anwendung von neuraxialer 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 neuraxialen 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.
Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuraxialer (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 (siehe Abschnitt 5.2).
Ein Epiduralkatheter sollte frühestens 18 Stunden nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban entfernt werden. 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.

Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen mit Ausnahme von elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen
Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Rivaroxaban Accord 10 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.
Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord 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 Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 2,6fachen bzw. 2,5fachen Anstieg des mittleren AUC Wertes sowie zu einem 1,7fachen bzw. 1,6fachen Anstieg der mittleren C_{max} Werte 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 Rivaroxaban 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 1,5fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,4fachen Anstieg der C_{max} Werte 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 1,3fachen 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 1,8fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,6fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung induzierte Erythromycin gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion einen 2,0fachen Anstieg der mittleren AUC und einen 1,6fachen 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 1,4fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban AUC und einem 1,3fachen 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).

NSAR/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 diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen (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 weisen 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 des mittleren AUC Wertes 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 inhibierende noch induzierende Wirkung auf relevante CYP Isoenzyme, wie z. B. CYP3A4.
Es wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban bei stillenden Frauen sind nicht erwiesen. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass Rivaroxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Rivaroxaban 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

Rivaroxaban 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 der 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 venösen Thromboembolien (VTE) bei ambulanten	3.997	10 mg	39 Tage
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT), Lungenembolie (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 (siehe auch Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten) (Tabelle 2). 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 venösen Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben	6,8 % der Patienten	5,9 % der Patienten
Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei ambulanten Patienten	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 akuten Koronarsyndrom (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 Rivaroxaban 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 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 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. Bindehaut-einblutung)				
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			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	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 Unterhautgewebes				
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		Kompartment-syndrom 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]			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzien die Möglichkeit einer Blutung in Betracht gezogen werden.

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In seltenen Fällen wurde 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 „Maßnahme bei Blutungen“).. Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supra-therapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet.
Ein spezifisches, neutralisierendes Arzneimittel (Andexanet alfa) zur Antagonisierung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban ist 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 eine Halbwertszeit von etwa 5 bis 13 Stunden (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 Patienten 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, aber keine Erfahrungen mit Aminokapronsäure und Aprotinin bei Patienten vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es gibt weder wissenschaftliche Gründe für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Gabe des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

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 mit oraler Bioverfügbarkeit. 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 sich einer größeren orthopädischen Operation unterzogen haben, lagen die 5/95 Perzentile für PT (Neoplastin) 2 - 4 Stunden nach Tabletteneinnahme (d. h. zur Zeit der maximalen Wirkung) bei 13 bis 25 s (Ausgangswerte vor der Operation lagen bei 12 bis 15 s). In einer klinischen pharmakologischen Studie über die Aufhebung der pharmakodynamischen Effekte von Rivaroxaban bei gesunden erwachsenen Probanden (n=22) wurden die Wirkungen 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).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen
Das klinische Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurde geplant, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei der Prophylaxe von VTE, d. h. proximaler und distaler tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Patienten nach größeren orthopädischen Operationen an den unteren Extremitäten, zu zeigen. Es wurden über 9.500 Patienten (7.050 mit totalem Hüftgelenksersatz und 2.531 mit totalem Kniegelenksersatz) in kontrollierten randomisierten doppelblinden Phase III Studien, dem RECORD Programm, untersucht. 10 mg Rivaroxaban einmal täglich (od) mit Behandlungsbeginn nicht früher als 6 Stunden nach der Operation wurde mit einmal täglich 40 mg Enoxaparin mit Behandlungsbeginn 12 Stunden vor der Operation verglichen.
In allen drei Phase III Studien, reduzierte Rivaroxaban die Gesamtrate an VTE signifikant (venographisch nachgewiese oder symptomatische TVT, nicht-tödliche LE, und Tod) und die Rate an schwerer VTE (proximale TVT, nicht-tödliche LE und Tod durch VTE), die vorab festgelegten primären und wichtigsten sekundären Wirksamtkeitsendpunkte (siehe Tabelle 4). In allen drei Studien war auch das Auftreten symptomatischer VTE (symptomatische TVT, nicht-tödliche LE und Tod durch VTE) unter Rivaroxaban niedriger als unter Enoxaparin.
Der Haupt-Sicherheitsendpunkt, die Rate schwerer Blutungen, war unter 10 mg Rivaroxaban und 40 mg Enoxaparin vergleichbar.

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus dem Phase III Studienprogramm

	RECORD 1			**RECORD 2**			**RECORD 3**		
Studien-population	**4.541 Patienten mit totalem Hüftgelenksersatz**			**2.509 Patienten mit totalem Hüftgelenksersatz**			**2.531 Patienten mit totalem Kniegelenksersatz**		
Dosis und Dauer der Behandlung nach Operation	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 Tage	Enoxaparin 40 mg od 35 ± 4 Tage	p	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 Tage	Enoxaparin 40 mg od 12 ± 2 Tage	p	Rivaroxaban 10 mg od 12 ± 2 Tage	Enoxaparin 40 mg od 12 ± 2 Tage	p
VTE (Gesamt)	18 (1.1 %)	58 (3.7 %)	< 0.001	17 (2.0 %)	81 (9.3 %)	< 0.001	79 (9.6 %)	166 (18.9 %)	< 0.001
Schwere VTE	4 (0.2 %)	33 (2.0 %)	< 0.001	6 (0.6 %)	49 (5.1 %)	< 0.001	9 (1.0 %)	24 (2.6 %)	0.01
Symptomatische VTE	6 (0.4 %)	11 (0.7 %)		3 (0.4 %)	15 (1.7 %)		8 (1.0 %)	24 (2.7 %)	

Schwere Blutungen	6 (0.3 %)	2 (0.1 %)	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)	7 (0.6 %)	6 (0.5 %)

Die Auswertung der gepoolten Ergebnisse aus den Phase III Studien bestätigte die Daten aus den einzelnen Studien bezüglich der Reduktion von Gesamt-VTE, schweren VTE und symptomatischen VTE unter 10 mg Rivaroxaban einmal täglich im Vergleich zu 40 mg Enoxaparin einmal täglich.

Zusätzlich zum Phase-III-RECORD-Studienprogramm wurde eine nicht-interventionelle, offene, post-authorisation Kohortenstudie (XAMOS) mit 17.413 Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff an der Hüfte oder dem Knie unterzogen, durchgeführt, um Rivaroxaban mit anderen Medikamenten zur Thromboseprophylaxe (Standardtherapie) unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Symptomatische VTE traten bei 57 (0,6%) Patienten in der Rivaroxabangruppe (n=8.778) und bei 88 (1,0 %) Patienten in der Standardtherapiegruppe auf (n = 8.635; HR 0,63; 95 % KI 0,43-0,91; Sicherheitspopulation). Schwere Blutungen traten bei 35 (0,4 %) und 29 (0,3 %) Patienten in der Rivaroxabangruppe bzw. der Standardtherapiegruppe auf (HR 1,10; 95 % KI 0,67-1,80). Demnach stimmten die Ergebnisse mit den Ergebnissen der pivotalen randomisierten Studien überein.

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 5), 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 5: 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 6), 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 6: 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 7).

Tabelle 7: 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 8) 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 8: 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 9) 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 9: 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 (0,0 %)	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 trotzdem 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.

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 das Rivaroxaban-haltige Referenzarzneimittel 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

Rivaroxaban wird schnell resorbiert. Die maximale Konzentration (C_{max}) wird 2 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahmeerreicht.
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. Die 2,5 mg und 10 mg Rivaroxaban Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis 15 mg einmal täglich annähernd linear. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei Ansteigen der Dosis. Dies ist im nüchternen Zustand ausgeprägter als nach einer Mahlzeit.
Die inter-individuelle Variabilität (VK %) der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist mit 30 % bis 40 % als mäßig anzusehen, abgesehen vom Tag der Operation und dem darauf folgenden Tag, an denen die Variabilität der Exposition hoch (70 %) ist.
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.

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

Von der eingenommenen Rivaroxaban Dosis werden ungefähr 2/3 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, mit dem Urin 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.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht
Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei männlichen und weiblichen Patienten.

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

Unterschiedliche Gewichtskategorien
Extreme Körpergewichte (< 50 kg oder > 120 kg) hatten nur einen geringen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rivaroxaban (weniger als 25 %). Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Unterschiede in der ethnischen Zugehörigkeit
Hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Rivaroxaban wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen kaukasischen, afro-amerikanischen, lateinamerikanischen, japanischen oder chinesischen Patienten festgestellt.

Leberfunktionsstörung
Zirrhotische Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (klassifiziert als 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

(klassifiziert als 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 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).

Nierenfunktionsstörung
Die Rivaroxaban Exposition steigt 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) jeweils um den Faktor 1,4, 1,5 und 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 jeweils um den Faktor 1,5, 1,9 und 2,0 erhöht. Die Verlängerung der PT war ähnlich erhöht, nämlich um den Faktor 1,3, 2,2 und 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).

<u>Pharmakokinetische Daten bei Patienten</u>

Bei Patienten, die Rivaroxaban zur VTE-Prophylaxe als eine 10 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 101 (7 - 273) bzw. 14 (4 - 51) mcg/l.

<u>Pharmakokinetisch/pharmakodynamisches Verhältnis</u>

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 mit positivem Achsenabschnitt beschrieben. In Abhängigkeit von den verschiedenen verwendeten PT Reagenzien unterschied sich die Steilheit des Anstiegs deutlich. Bei Verwendung von Neoplastin PT betrug der PT Ausgangswert ca. 13 s, und der Anstieg 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. Bei Patienten wurden die Faktor Xa und PT Ausgangswerte durch die Operation beeinflusst, was zu einem Unterschied des Konzentrations-PT Anstiegs zwischen dem Tag nach der Operation und im Steady State führte.

<u>Kinder und Jugendliche</u>

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren im Anwendungsgebiet Primärprophylaxe von VTE sind nicht erwiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Einzeldosis-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 oder weibliche Fertilität beobachtet werden. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (z.B. Blutungskomplikationen), die mit der pharmakologischen Wirkung von Rivaroxaban 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 üblichen Fehlbildungen sowie Veränderungen der Plazenta beobachtet. In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten wurde eine verminderte Lebensfähigkeit der Nachkommen bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E468)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572)

Filmüberzug

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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

Transparente PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 5, 10, 14, 28, 30, 98 oder 100 Filmtabletten oder perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1 oder 100 x 1 Tablette.
HDPE-Flasche mit weiß-opakem kindersicherem Polypropylenverschluss und induktionsversiegelter Dichtung. Packungsgrößen mit 30 oder 90 Filmtabletten.
HDPE-Flasche mit weiß-opakem Polypropylen-Schraubverschluss mit durchgehendem Gewinde und induktionsversiegelter Dichtung. Packungsgröße mit 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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. Eine enterale Nahrungsgabe ist unmittelbar nach Verabreichung der 10 mg Tabletten nicht erforderlich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/012-023

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 15 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 15 mg Rivaroxaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 20,920 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Rote, runde, bikonvexe Filmtabletten von ca. 5,00 mm Durchmesser und mit Prägung „IL“ auf der einen Seite und „2“ auf der anderen Seite.

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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban 10 mg einmal täglich eine rezidivierende TVT oder LE aufgetreten ist, sollte eine Dosierung von Rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord verfügbar.

Wenn eine Dosis während der Behandlungsphase, in der 15 mg zweimal täglich eingenommen werden (Tag 1 - 21), vergessen wurde, sollte der Patient Rivaroxaban Accord sofort einnehmen, um die Tagesdosis von 30 mg Rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 von weniger als 30 kg wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels anderer auf dem Markt befindlicher Arzneimittel, die Rivaroxaban Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthalten, verwiesen.

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 Rivaroxaban
- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien:
  Die VKA-Behandlung sollte beendet und die Behandlung mit Rivaroxaban Accord 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 Behandlung mit Rivaroxaban Accord begonnen werden, sobald die INR ≤ 2,5 ist.

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

Umstellung von Rivaroxaban auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Rivaroxaban auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Rivaroxaban zu einer erhöhten INR beitragen kann.
Bei Patienten, die von Rivaroxaban 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 Rivaroxaban und VKA einnehmen, sollte die INR-Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergehenden Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Rivaroxaban erfolgen. Sobald Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord auf VKA umgestellt werden, müssen die Einnahme von Rivaroxaban Accord bis 48 Stunden nach der ersten Dosis des VKA fortsetzen. Nach zweitägiger gleichzeitiger Anwendung sollte vor der nächsten vorgesehenen Rivaroxaban Accord-Dosis eine INR-

Messung erfolgen. Es wird geraten, die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban Accord und dem VKA fortzusetzen, bis die INR ≥ 2,0 ist. Sobald Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban
Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die momentan ein parenterales Antikoagulans verabreicht bekommen, ist das parenterale Antikoagulans abzusetzen. Mit Rivaroxaban 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 Rivaroxaban auf parenteral verabreichte Antikoagulanzien
Rivaroxaban Accord sollte abgesetzt und dieerste Dosis des parenteralen Antikoagulans zu dem Zeitpunkt verabreicht werden, an dem die nächste Rivaroxaban Accord Dosis eingenommen werden sollte.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
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 Rivaroxaban Accord 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 sollten die Patienten 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 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 Rivaroxaban Accord wird nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörungn
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord begonnen oder fortgesetzt werden.

Wenn sich die Kardioversionsstrategie auf eine transösophageale Echokardiographie (TEE) stützt, sollte die Rivaroxaban Accord-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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban einmal täglich (oder 10 mg Rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord 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.

<u>Art der Anwendung</u>

Erwachsene
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord Tabletten unmittelbar vor der Anwendung auch zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus gemischt und dann eingenommen werden. Unmittelbar nach Einnahme der zerstoßenen Rivaroxaban Accord Filmtabletten zu 15 mg oder 20 mg sollte Nahrung aufgenommen werden.
Zerstoßene Rivaroxaban Accord Tabletten können auch über eine Magensonde verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2 und 6.6).

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 30 und 50 kg
Rivaroxaban Accord 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 ein 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 Wirbelsäulenverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Wirbesäule 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 Rivaroxaban Accord einnehmen, sorgfältig auf Blutungsanzeichen beobachtet werden. Bei Fällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird empfohlen, es mit Vorsicht einzusetzen. Die Gabe von Rivaroxaban Accord 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.

Nierenfunktionsstörung
Bei erwachsenen Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kann der Rivaroxaban Plasmaspiegel signifikant erhöht sein (im Mittel 1,6fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Rivaroxaban Accord mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 2,6fach), 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-Aortenklappen-Implantation (TAVI) durchgeführt wurde. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban wurden bei Patienten mit künstlichen Herzklappen nicht untersucht; daher liegen keine Daten vor, die eine angemessene antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban in dieser Patientengruppe belegen. Die Behandlung mit Rivaroxaban Accord wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.
Patienten mit nicht valvulären Vorhofflimmern, 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/ transienter ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese liegen keine Daten vor.

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

Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom

Direkt wirkende orale Antikoagulanzien (DOAK), 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 zu einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten mit einer erhöhten Rate rezidivierender thrombotischer Ereignisse verbunden sein.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Bei der Anwendung von neuraxialer 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 neuraxialen 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 Rivaroxaban 15 mg in diesen Situationen.

Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuraxialer (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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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.

Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord 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 Tablette, 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 2,6fachen bzw. 2,5fachen Anstieg des mittleren AUC Wertes sowie zu einem 1,7fachen bzw. 1,6fachen Anstieg der mittleren C_{max} Werte 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 Rivaroxaban 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 1,5fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,4fachen Anstieg der C_{max} Werte 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 1,3fachen 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 1,8fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,6fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung induzierte Erythromycin gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion einen 2,0fachen Anstieg der mittleren AUC und einen 1,6fachen 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 1,4fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban AUC und einem 1,3fachen 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).

NSAR/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 diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen(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 weisen 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 des mittleren AUC Wertes 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 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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban bei stillenden Frauen sind nicht erwiesen. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass Rivaroxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Rivaroxaban Accord 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

Rivaroxaban 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 der Patienten***	**Tagesgesamtdosis**	**Maximale Behandlungs-dauer**
Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben	6.097	10 mg	39 Tage
Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei ambulanten Patienten	3.997	10 mg	39 Tage
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT), Lungenembolie (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 (siehe auch Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten) (Tabelle 2). 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 venösen Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben	6,8 % der Patienten	5,9 % der Patienten
Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei ambulanten Patienten	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 akuten Koronarsyndrom (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 pro100 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 Rivaroxaban 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 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 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. Bindehaut-einblutung)				
Herzerkrankungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatome			Eosinophile Pneumonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis, Hämoptyse				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung[A], Durchfall, Erbrechen[A]	Trockener Mund			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	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 Unterhautgewebes				
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		Kompartment-syndrom 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]			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Erwachsenen wurde in seltenen Fällen über Überdosierungen von bis zu 1.960 mg berichtet. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig auf Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe Abschnitt „Maßnahme bei Blutungen“). Für Kinder liegen nur begrenzte Daten vor.Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei Erwachsenen bei supra-therapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet, für supra-therapeutische 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 ist 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 Kindernvor. 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, aber

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 mit oraler Bioverfügbarkeit.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 Tiefpunkt (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 Tiefpunkt (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 Probanden (n=22) wurden die Wirkungen 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 Überlegenheit**
Schlaganfall und systemische Embolie ohne Beteiligung des ZNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Schlaganfall, systemische Embolie ohne Beteiligung des ZNS und vaskulärer Tod	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Schlaganfall, systemische Embolie ohne Beteiligung des ZNS, vaskulärer 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 Beteiligung 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 Nierenfunktionsstörung) 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**
Schwere und nicht schwere, klinisch relevante 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 Blutungen	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 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 (0,0 %)	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 trotzdem 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*	**Comparator 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 das Rivaroxaban-haltige Referenzarzneimittel 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 zu 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.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beim Menschen, 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
Es liegen keine Daten zur Plasmaproteinbindung von Rivaroxaban speziell bei Kindern vor. Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik von Rivaroxaban nach intravenöser Verabreichung bei Kindern vor. Das anhand von populationspharmakokinetischen Modellen geschätzte Vss 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, mit dem Urin 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 1,5fachen 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) hatten 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.

Leberfunktionsstörung
Zirrhotische erwachsene Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (klassifiziert als 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 (klassifiziert als 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.

Nierenfunktionsstörung
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.

Pharmakokinetische Daten bei Patienten

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.c.		
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
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, Einzeldosis-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 oder weibliche Fertilität beobachtet werden. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (z. B. Blutungskomplikationen), die mit der pharmakologischen Wirkung von Rivaroxaban 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 übrlichenFehlbildungen sowie Veränderungen der Plazenta beobachtet. In der Studie 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
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E468)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572)

Filmüberzug
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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

Transparente PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 oder 100 Filmtabletten oder perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1 oder 100 x 1 Tablette.
HDPE-Flasche mit weiß-opakem kindersicherem Polypropylenverschluss und induktionsversiegelter Dichtung. Packungsgrößen mit 30 oder 90 Filmtabletten.
HDPE-Flasche mit weiß-opakem Polypropylen-Schraubverschluss mit durchgehendem Gewinde und induktionsversiegelter Dichtung. Packungsgröße mit 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/024-038

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rivaroxaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 27,90 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Dunkelrote, runde, bikonvexe Filmtabletten von ca. 6 mm Durchmesser und mit Prägung „IL3“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

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 mehr als 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 10 mg einmal täglich eine rezidivierende TVT oder LE aufgetreten ist, sollte eine Dosierung von Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord verfügbar.

Wenn eine Dosis während der Behandlungsphase, in der 15 mg zweimal täglich eingenommen werden (Tag 1 - 21), vergessen wurde, sollte der Patient Rivaroxaban Accord sofort einnehmen, um die Tagesdosis von 30 mg Rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 von 50 kg oder mehr:
  Es wird eine einmal tägliche Dosis von 20 mg Rivaroxaban empfohlen. Dies ist die maximale Tagesdosis.
- Körpergewicht zwischen 30 und 50 kg:
  Es wird eine einmal tägliche Dosis von 15 mg Rivaroxaban empfohlen. Dies ist die maximale Tagesdosis.
- Für Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels anderer auf dem Markt befindlicher Arzneimittel, die Rivaroxaban Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthalten, verwiesen.

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 Rivaroxaban
- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien behandelt werden, sollte die VKA-Behandlung beendet und die Behandlung mit Rivaroxaban Accord 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 Behandlung mit Rivaroxaban Accord begonnen werden, sobald die INR ≤ 2,5 ist.

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

Umstellung von Rivaroxaban auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Rivaroxaban auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Rivaroxaban zu einer erhöhten INR beitragen kann.
Bei Patienten, die von Rivaroxaban 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 Rivaroxaban und VKA einnehmen, sollte die INR-Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergehenden Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Rivaroxaban erfolgen. Sobald Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord auf VKA umgestellt werden, müssen die Einnahme von Rivaroxaban Accord bis 48 Stunden nach der ersten Dosis des VKA fortsetzen. Nach zweitägiger gleichzeitiger Anwendung sollte vor der nächsten vorgesehenen Rivaroxaban Accord-Dosis eine INR-

Messung erfolgen. Es wird geraten, die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban Accord und dem VKA fortzusetzen, bis die INR ≥ 2,0 ist. Sobald Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban
Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die momentan ein parenterales Antikoagulans verabreicht bekommen, ist das parenterale Antikoagulans abzusetzen. Mit Rivaroxaban 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 Rivaroxaban auf parenteral verabreichte Antikoagulanzien
Die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans sollte zu dem Zeitpunkt verabreicht werden, an dem die nächste Dosis Rivaroxaban eingenommen werden sollte.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
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 Rivaroxaban Accord 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 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 Rivaroxaban Accord wird nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord begonnen oder fortgesetzt werden.

Wenn sich die Kardioversionsstrategie auf eine transösophageale Echokardiographie (TEE) stützt, sollte die Behandlung mit Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban einmal täglich (oder 10 mg Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 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
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord Tabletten unmittelbar vor der Anwendung auch zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus gemischt und dann eingenommen werden. Unmittelbar nach Einnahme der zerstoßenen Rivaroxaban Accord Filmtabletten zu 15 mg oder 20 mg sollte Nahrung aufgenommen werden.
Zerstoßene Rivaroxaban Accord Tabletten können auch über eine Magensonde verabreicht werden (siehe Abschnitte 5.2 und 6.6).

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mehr als 50 kg
Rivaroxaban Accord 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 ein 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 Wirbelsäulenverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Wirbelsäule 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 Rivaroxaban Accord einnehmen, sorgfältig auf Blutungsanzeichen beobachtet werden. Bei Fällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird empfohlen, es mit Vorsicht einzusetzen. Die Gabe von Rivaroxaban Accord 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.

Nierenfunktionsstörung
Bei erwachsenen Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kann der Rivaroxaban Plasmaspiegel signifikant erhöht sein (im Mittel 1,6fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Rivaroxaban Accord mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 2,6fach), 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-Aortenklappen-Implantation (TAVI) durchgeführt wurde. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban wurden bei Patienten mit künstlichen Herzklappen nicht untersucht; daher liegen keine Daten vor, die eine angemessene antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban in dieser Patientengruppe belegen. Die Behandlung mit Rivaroxaban Accord wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit nicht valvulären Vorhofflimmern, 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/transienter ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese liegen keine Daten vor.

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

Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom

Direkt wirkende orale Antikoagulanzien (DOAK), 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 zu einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten mit einer erhöhten Rate rezidivierender thrombotischer Ereignisse verbunden

sein.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion
Bei der Anwendung von neuraxialer 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 neuraxialen 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 Rivaroxaban 20 mg in diesen Situationen.
Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuraxialer (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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 20 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.
Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord 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 Tablette, 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 2,6fachen bzw. 2,5fachen Anstieg des mittleren AUC Wertes sowie zu einem 1,7fachen bzw. 1,6fachen Anstieg der mittleren C_{max} Werte 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 Rivaroxaban 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 1,5fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,4fachen Anstieg der C_{max} Werte 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 1,3fachen 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 1,8fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,6fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung induzierte Erythromycin gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion einen 2,0fachen Anstieg der mittleren AUC und einen 1,6fachen 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 1,4fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban AUC und einem 1,3fachen 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).

NSAR/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 diese Arzneimittel das Blutungsrisiko erhöhen (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 weisen 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 des mittleren AUC Wertes 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 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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban bei stillenden Frauen sind nicht erwiesen. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass Rivaroxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Rivaroxaban 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

Rivaroxaban 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 der Patienten***	**Tagesgesamtdosis**	**Maximale Behandlungs-dauer**
Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben	6.097	10 mg	39 Tage
Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei ambulanten Patienten	3.997	10 mg	39 Tage
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT), Lungenembolie (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 (siehe auch Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten) (Tabelle 2). 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 venösen Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben	6,8 % der Patienten	5,9 % der Patienten
Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei ambulanten Patienten	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 Rivaroxaban 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 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 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. Bindehaut-einblutung)				
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			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	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 Unterhautgewebes				
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		Kompartment-syndrom 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]			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Erwachsenen wurde in seltenen Fällen über Überdosierungen von bis zu 1.960 mg berichtet. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig auf Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe Abschnitt „Maßnahme bei Blutungen“). Für Kinder liegen nur begrenzte Daten vor. Wegen der eingeschränkten Resorption bei Erwachsenen wird bei supra-therapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet, für supra-therapeutische 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 ist 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, aber 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 mit oraler Bioverfügbarkeit. 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 Tiefpunkt (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 Tiefpunkt (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 Probanden (n=22) wurden die Wirkungen 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 Überlegenheit**
Schlaganfall und systemische Embolie ohne Beteiligung des ZNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Schlaganfall, systemische Embolie ohne Beteiligung des ZNS und vaskulärer Tod	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Schlaganfall, systemische Embolie ohne Beteiligung des ZNS, vaskulärer 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 Beteiligung 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 Nierenfunktionsstörung) 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**
Schwere und nicht schwere, klinisch relevante 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 Blutungen	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 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 (0,0 %)	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 trotzdem 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% CI 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*	**Comparator 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 das Rivaroxaban-haltige Referenzarzneimittel eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zur Behandlung von thromboembolischen Ereignissen in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Rivaroxaban-haltige Referenzarzneimittel 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 zu 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 20 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
Es liegen keine Daten zur Plasmaproteinbindung von Rivaroxaban speziell bei Kindern vor. Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik von Rivaroxaban nach intravenöser Verabreichung bei Kindern vor. Das anhand von populationspharmakokinetischen Modellen geschätzte Vss 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, mit dem Urin 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 1,5fachen 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) hatten 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.

Leberfunktionsstörung
Zirrhotische erwachsene Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (klassifiziert als 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 (klassifiziert als 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.

Nierenfunktionsstörung
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.

Pharmakokinetische Daten bei Patienten
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.c.		
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
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	23	18,7	12	21,4	11	16,1

	(18,7-99,7)		(10,1-36,5)		(10,5-65,6)		(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, Einzeldosis-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 oder weibliche Fertilität beobachtet werden. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (z. B. Blutungskomplikationen), die mit der pharmakologischen Wirkung von Rivaroxaban 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 üblichen Fehlbildungen sowie Veränderungen der Plazenta beobachtet. In der Studie 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
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E468)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572)

Filmüberzug
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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

Transparente PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 oder 100 Filmtabletten oder perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1 oder 100 x 1 Tablette.
HDPE-Flasche mit weiß-opakem kindersicherem Polypropylenverschluss und induktionsversiegelter Dichtung. Packungsgrößen mit 30 oder 90 Filmtabletten.
HDPE-Flasche mit weiß-opakem Polypropylen-Schraubverschluss mit durchgehendem Gewinde und induktionsversiegelter Dichtung. Packungsgröße mit 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/040-053

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 15 mg Filmtabletten
Rivaroxaban Accord 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 15 mg Filmtablette enthält 15 mg Rivaroxaban.
Jede 20 mg Filmtablette enthält 20 mg Rivaroxaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 15 mg Filmtablette enthält 20.92 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.
Jede 20 mg Filmtablette enthält 27.90 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Rivaroxaban Accord 15 mg: Rote, runde, bikonvexe Filmtabletten von ca. 5,00 mm Durchmesser und mit Prägung „IL“ auf der einen Seite und „2“ auf der anderen Seite.
Rivaroxaban Accord 20 mg:
Dunkelrote, runde, bikonvexe Filmtabletten von ca. 6 mm Durchmesser und mit Prägung „IL3“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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.)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Behandlung von TVT, Behandlung von LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE
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 Rivaroxaban Accord 10 mg einmal täglich eine rezidivierende TVT oder LE aufgetreten ist, sollte eine Dosierung von Rivaroxaban Accord 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

Die 4-Wochen-Starterpackung Rivaroxaban Accord ist Patienten vorbehalten, die ab Tag 22 von 15 mg zweimal täglich auf 20 mg einmal täglich wechseln werden (siehe Abschnitt 6.5).
Für Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung, für die entschieden wurde, ab Tag 22 mit 15 mg einmal täglich fortzufahren, stehen Packungen zur Verfügung, die nur 15 mg Filmtabletten enthalten (siehe Dosierungsanweisungen im Abschnitt „Besondere Patientengruppen“ weiter unten).

Wenn eine Dosis während der Behandlungsphase, in der 15 mg zweimal täglich eingenommen werden (Tag 1 - 21), vergessen wurde, sollte der Patient Rivaroxaban Accord sofort einnehmen, um die Tagesdosis von 30 mg Rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord 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.

Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Rivaroxaban
Bei Patienten, die wegen TVT, LE sowie zur Prophylaxe von deren Rezidiven behandelt werden, sollte die VKA-Behandlung beendet und die Behandlung mit Rivaroxaban Accord begonnen werden, sobald die *International Normalised Ratio* (INR) ≤ 2,5 ist.
Wenn Patienten von VKAs auf Rivaroxaban umgestellt werden, werden die INR-Werte nach der Einnahme von Rivaroxaban fälschlicherweise erhöht sein. Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Rivaroxaban nicht aussagekräftig und sollte deshalb nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Umstellung von Rivaroxaban auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Rivaroxaban auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Rivaroxaban zu einer erhöhten INR beitragen kann.

Bei Patienten, die von Rivaroxaban 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 Rivaroxaban und VKA einnehmen, sollte die INR-Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergehenden Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Rivaroxaban erfolgen. Sobald Rivaroxaban Accord abgesetzt ist, kann eine zuverlässige INR-Bestimmung erfolgen, wenn die letzte Einnahme mindestens 24 Stunden zurückliegt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Umstellung von parenteral verabreichten Antikoagulanzien auf Rivaroxaban
Bei Patienten, die momentan ein parenterales Antikoagulans verabreicht bekommen, ist das parenterale Antikoagulans abzusetzen. Mit Rivaroxaban 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 Rivaroxaban auf parenteral verabreichte Antikoagulanzien
Die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans sollte zu dem Zeitpunkt verabreicht werden, an dem die nächste Dosis Rivaroxaban eingenommen werden sollte.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
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 Rivaroxaban Accord 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 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 keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Leberfunktionsstörung
Rivaroxaban Accord 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).

Ältere Patienten
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Körpergewicht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Geschlecht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Kinder und Jugendliche
Die Rivaroxaban Accord Starterpackung darf nicht bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren angewendet werden, da sie speziell auf die Behandlung von erwachsenen Patienten abgestimmt und für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten ungeeignet ist.
Art der Anwendung

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord Tabletten unmittelbar vor der Anwendung auch zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus gemischt und dann eingenommen werden. Unmittelbar nach Einnahme der zerstoßenen Rivaroxaban Accord Filmtabletten zu 15 mg oder 20 mg sollte Nahrung aufgenommen werden.
Zerstoßene Rivaroxaban Accord Tabletten können auch über 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 Wirbelsäulenverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Wirbelsäule 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 Rivaroxaban Accord einnehmen, sorgfältig auf Blutungsanzeichen beobachtet werden. Bei Fällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird empfohlen, es mit Vorsicht einzusetzen. Die Gabe von Rivaroxaban Accord 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).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kann der Rivaroxaban Plasmaspiegel signifikant erhöht sein (im Mittel 1,6fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Rivaroxaban Accord mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Rivaroxaban Accord 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).

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 Rivaroxaban Accord 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 2,6fach), 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 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-Aortenklappen-Implantation (TAVI) durchgeführt wurde. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban wurden bei Patienten mit künstlichen Herzklappen nicht untersucht; daher liegen keine Daten vor, die eine angemessene antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban in dieser Patientengruppe belegen. Die Behandlung mit Rivaroxaban Accord wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom
Direkt wirkende orale Antikoagulanzien (DOAK), 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 zu einer Therapie mit 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
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion
Bei der Anwendung von neuraxialer 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 neuraxialen 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 Rivaroxaban 15 mg oder Rivaroxaban 20 mg in diesen Situationen.
Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuraxialer (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.
Basierend auf den allgemeinen PK Eigenschaften sollte die Entfernung eines Epiduralkatheters frühestens zwei Halbwertszeiten, d. h. bei jungen 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.

Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen
Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Rivaroxaban Accord 15 mg/20 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.
Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord 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 Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 2,6fachen bzw. 2,5fachen Anstieg des mittleren AUC Wertes sowie zu einem 1,7fachen bzw. 1,6fachen Anstieg der mittleren C_{max} Werte 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 Rivaroxaban 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 1,5fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,4fachen Anstieg der C_{max} Werte 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 1,3fachen 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 1,8fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,6fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung induzierte Erythromycin gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion einen 2,0fachen Anstieg der mittleren AUC und einen 1,6fachen 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 1,4fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban AUC und einem 1,3fachen 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).

NSAR/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 diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhönen (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 weisen 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 des mittleren AUC Wertes 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 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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban bei stillenden Frauen sind nicht erwiesen. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass Rivaroxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Rivaroxaban 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

Rivaroxaban 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 der Patienten***	**Tagesgesamtdosis**	**Maximale Behandlungs-dauer**
Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben	6.097	10 mg	39 Tage
Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei ambulanten Patienten	3.997	10 mg	39 Tage
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT), Lungenembolie (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 5 mg zusätzlich zu ASS

* 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 (siehe auch Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten) (Tabelle 2). 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 venösen Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben	6,8 % der Patienten	5,9 % der Patienten
Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei ambulanten Patienten	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 Rivaroxaban 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 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 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. Bindehaut-einblutung)				
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			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	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 Unterhautgewebes				
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		Kompartment-syndrom 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]			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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 Rivaroxaban 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 Rivaroxaban berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzien die Möglichkeit einer Blutung in Betracht gezogen werden.

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Erwachsenen wurde in seltenen Fällen über Überdosierungen von bis zu 1960 mg berichtet. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig auf Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe Abschnitt „Maßnahme bei Blutungen“). Für Kinder liegen

nur begrenzte Daten vor.. Wegen der eingeschränkten Resorption bei Erwachsenen wird bei supra-therapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet.
Ein spezifisches, neutralisierendes Arzneimittel (Andexanet alfa) zur Antagonisierung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban ist 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 eine Halbwertszeit von etwa 5 bis 13 Stunden (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 Patienten 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, aber keine Erfahrungen mit Aminokapronsäure und Aprotinin bei Patienten vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es gibt weder wissenschaftliche Gründe für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Gabe des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

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 mit oraler Bioverfügbarkeit. 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 Tiefpunkt (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 Tiefpunkt (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 Probanden (n=22) wurden die Wirkungen 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).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 4), zeigte, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes Enoxaparin/VKA nicht unterlegen war ($p < 0,0001$ (Test auf Nicht-Unterlegenheit); Hazard Ratio (HR): 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 4: 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 5), 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 5: 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 6).

Tabelle 6: 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 7) 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 7: 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 8) 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 8: 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 (0,0 %)	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 trozdem 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, 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.

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 Rivaroxaban Accord Starterpackung ist speziell auf die Behandlung von erwachsenen Patienten abgestimmt und für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten ungeeignet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
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.

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

Biotransformation und Elimination
Von der eingenommenen Rivaroxaban Dosis werden ungefähr 2/3 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, mit dem Urin 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.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht
Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei männlichen und weiblichen Patienten.

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

Unterschiedliche Gewichtskategorien
Extreme Körpergewichte (< 50 kg oder > 120 kg) hatten nur einen geringen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rivaroxaban (weniger als 25 %). Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Unterschiede in der ethnischen Zugehörigkeit
Hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Rivaroxaban wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen kaukasischen, afro-amerikanischen, lateinamerikanischen, japanischen oder chinesischen Patienten festgestellt.

Leberfunktionsstörungen
Zirrhotische Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (klassifiziert als 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 (klassifiziert als 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).

Nierenfunktionsstörung
Die Rivaroxaban Exposition steigt 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 Accord 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 Accord mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Daten bei Patienten
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.

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
Die Rivaroxaban Accord Starterpackung ist speziell auf die Behandlung von erwachsenen Patienten abgestimmt und für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten ungeeignet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Einzeldosis-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 oder weibliche Fertilität beobachtet werden. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (z. B. Blutungskomplikationen), die mit der pharmakologischen Wirkung von Rivaroxaban 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 üblichen Fehlbildungen sowie Veränderungen der Plazenta beobachtet. In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten wurde eine verminderte Lebensfähigkeit der Nachkommen bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E468)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572)

Filmüberzug
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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

Starterpackung für die ersten 4 Wochen der Behandlung:
Klare PVC/Aluminium-Blisterpackungen in einem Wallet mit 49 Filmtabletten:

42 Filmtabletten Rivaroxaban Accord 15 mg und 7 Filmtabletten Rivaroxaban Accord 20 mg

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/039

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Niederlande

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird vor der Markteinführung für alle Ärzte, die Rivaroxaban Accord voraussichtlich verschreiben/anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung stellen. Das Schulungsmaterial soll das Bewusstsein für das potenzielle Blutungsrisiko während einer Behandlung mit Rivaroxaban Accord erhöhen und eine Anleitung zum Umgang mit diesem Risiko geben. Das Schulungsmaterial für Ärzte soll Folgendes enthalten:
- Die Fachinformation
- Leitfaden für den verschreibenden Arzt
- Patientenausweise [Text ist in Annex III enthalten]

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den Inhalt und das Format des Leitfadens für den verschreibenden Arzt sowie einen Plan zur Aussendung mit der zuständigen nationalen Behörde in jedem Mitgliedsstaat abstimmen, bevor das Schulungsmaterial in deren Geltungsbereich verteilt wird.

Der Leitfaden für den verschreibenden Arzt soll die folgenden wichtigsten Sicherheitshinweise enthalten:
- Detaillierte Angaben zu Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko
- Empfehlungen zur Dosisreduzierung bei Risikopatienten
- Hinweise zur Umstellung von oder auf Rivaroxaban Behandlung
- Die Erfordernis, die 15 mg bzw. 20 mg Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen
- Vorgehensweise bei Überdosierung
- Einsatz von Blutgerinnungstests und deren Interpretation
- Aufforderung, alle Patienten bezüglich der folgenden Punkte zu instruieren:
    - Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist.
    - Die Bedeutung der Compliance
    - Die Erfordernis, die 15 mg bzw. 20 mg Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen
    - Die Notwendigkeit, den Patientenausweis, der in jeder Packung enthalten ist, zu jeder Zeit bei sich zu tragen
    - Die Notwendigkeit, vor jeglicher Operation oder invasivem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Rivaroxaban Accord hinzuweisen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird auch einen Patientenausweis in jeder Arzneimittelpackung zur Verfügung stellen; der Wortlaut dazu ist in Anhang III enthalten.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 2,5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten
168 Filmtabletten
196 Filmtabletten
10 x 1 Filmtablette
100 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/001-008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rivaroxaban Accord 2,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR 2,5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN (10 x 1 TABLETTE, 100 x 1 TABLETTE) FÜR 2,5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg Tabletten

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

BLISTERPACKUNG FÜR 2,5 MG (KALENDERPACKUNG MIT 14 FILMTABLETTEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND ETIKETT FÜR HDPE-FLASCHE MIT 2,5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 2,5 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
90 Filmtabletten
500 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien (gilt nur für den Umkarton, nicht zutreffend für das Flaschenetikett)

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/009-011 (gilt nur für den Umkarton, nicht zutreffend für das Flaschenetikett)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (gilt nur für den Umkarton, nicht zutreffend für das Flaschenetikett)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. (gilt nur für den Umkarton, nicht zutreffend für das Flaschenetikett)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)
SN (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)
NN (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 10 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 10 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Filmtabletten
10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten
10 x 1 Filmtablette
100 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/012-020

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rivaroxaban Accord 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR 10 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 10 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN (10 x 1 TABLETTE, 100 x 1 TABLETTE) FÜR 10 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 10 mg Tabletten

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR 10 MG (KALENDERPACKUNG MIT 14 FILMTABLETTEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 10 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND ETIKETT FÜR HDPE-FLASCHE MIT 10 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 10 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
90 Filmtabletten
500 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien (gilt nur für den Umkarton, nicht zutreffend für das Flaschenetikett)

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/021-023 (gilt nur für den Umkarton, nicht zutreffend für das Flaschenetikett)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rivaroxaban Accord 10 mg (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)
SN (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)
NN (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 15 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 15 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 15 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
42 Filmtabletten
48 Filmtabletten
56 Filmtabletten
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten
10 x 1 Filmtablette
100 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/024-035

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rivaroxaban Accord 15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR 15 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 15 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN (10 x 1 TABLETTE, 100 x 1 TABLETTE) FÜR 15 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 15 mg Tabletten

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR 15 MG (KALENDERPACKUNG MIT 14 FILMTABLETTEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 15 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND ETIKETT FÜR HDPE-FLASCHE MIT 15 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 15 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 15 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
90 Filmtabletten
500 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien (gilt nur für den Umkarton, nicht zutreffend für das Flaschenetikett)

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/036-038 (gilt nur für den Umkarton, nicht zutreffend für das Flaschenetikett)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rivaroxaban Accord 15 mg (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)
SN (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)
NN (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 20 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
42 Filmtabletten
56 Filmtabletten
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten
10 x 1 Filmtablette
100 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMEZUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/040-050

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rivaroxaban Accord 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 20 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN (10 x 1 TABLETTE, 100 x 1 TABLETTE) FÜR 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 20 mg Tabletten

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR 20 MG (KALENDERPACKUNG MIT 14 FILMTABLETTEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 20 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND ETIKETT FÜR HDPE-FLASCHE MIT 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 20 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
90 Filmtabletten
500 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien (gilt nur für den Umkarton, nicht zutreffend für das Flaschenetikett)

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/051-053 (gilt nur für den Umkarton, nicht zutreffend für das Flaschenetikett)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rivaroxaban Accord 20 mg (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)
SN (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)
NN (gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR STARTERPACKUNG (42 FILMTABLETTEN MIT 15 MG UND 7 FILMTABLETTEN MIT 20 MG) (EINSCHLIESSLICH BLAUER SCHACHTEL)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 15 mg Filmtabletten
Rivaroxaban Accord 20 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede rote Filmtablette für Woche 1, 2 und 3 enthält 15 mg Rivaroxaban.
Jede dunkelrote Filmtablette für Woche 4 enthält 20 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Jede Packung mit 49 Filmtabletten enthält:
42 Filmtabletten mit 15 mg Rivaroxaban
7 Filmtabletten mit 20 mg Rivaroxaban

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

Starterpackung

Diese Starterpackung ist nur für die ersten 4 Behandlungswochen bestimmt.

DOSIS
Tag 1 bis 21: Eine 15-mg-Tablette zweimal täglich (je eine 15-mg-Tablette morgens und abends) zusammen mit Nahrung.
Ab Tag 22: Eine 20-mg-Tablette einmal täglich (immer zur gleichen Tageszeit) zusammen mit Nahrung.

Tag 1 bis 21: Eine 15-mg-Tablette zweimal täglich (je eine 15-mg-Tablette morgens und abends) zusammen mit Nahrung.
Ab Tag 22: Eine 20-mg-Tablette einmal täglich (immer zur gleichen Tageszeit) zusammen mit Nahrung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1488/039

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

WALLET FÜR DIE STARTERPACKUNG (42 FILMTABLETTEN MIT 15 MG UND 7 FILMTABLETTEN MIT 20 MG) (OHNE BLAUE SCHACHTEL)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 15 mg Filmtabletten
Rivaroxaban Accord 20 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede rote Filmtablette für Woche 1, 2 und 3 enthält 15 mg Rivaroxaban.
Jede dunkelrote Filmtablette für Woche 4 enthält 20 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Jede Packung mit 49 Filmtabletten enthält:
42 Filmtabletten mit 15 mg Rivaroxaban
7 Filmtabletten mit 20 mg Rivaroxaban

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

Starterpackung

Diese Starterpackung ist nur für die ersten 4 Behandlungswochen bestimmt.

Tag 1 bis 21: Eine 15-mg-Tablette zweimal täglich (je eine 15-mg-Tablette morgens und abends) zusammen mit Nahrung.
Ab Tag 22: Eine 20-mg-Tablette einmal täglich (immer zur gleichen Tageszeit) zusammen mit Nahrung.

DOSIS UND DOSIERUNGSSCHEMA
Tag 1 bis 21: Eine 15 mg-Tablette zweimal täglich (je eine 15 mg-Tablette morgens und abends).
Ab Tag 22: Eine 20-mg-Tablette einmal täglich (immer zur gleichen Tageszeit).

Anfangsbehandlung: Rivaroxaban Accord 15 mg zweimal tägllich über die ersten 3 Wochen
Kontinuierliche Anwendung von Rivaroxaban Accord 20 mg einmal täglich ab Woche 4. Besuchen Sie Ihren Arzt, damit die Behandlung kontinuierlich fortgesetzt wird.
Mit Nahrung einnehmen.

Rivaroxaban Accord 15 mg
Therapiebeginn

15 mg
zweimal täglich
Datum des Beginns der Anwendung
WOCHE 1, WOCHE 2, WOCHE 3
TAG 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

Sonne als Symbol
Mond als Symbol

Dosisänderung
Rivaroxaban Accord 20 mg
20 mg
einmal täglich
Immer zur gleichen Uhrzeit einnehmen
Datum der Dosisänderung
WOCHE 4.
TAG 22 TAG 23 TAG 24 TAG 25 TAG 26 TAG 27 TAG 28

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR DIE STARTERPACKUNG IM WALLET (42 FILMTABLETTEN MIT 15 MG UND 7 FILMTABLETTEN MIT 20 MG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban Accord 15 mg Filmtabletten
Rivaroxaban Accord 20 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

PATIENTENAUSWEIS FÜR NOTFÄLLE

Patientenausweis
Accord

Rivaroxaban Accord **2,5 mg** (Kästchen mit der verordneten Dosis markieren)
Rivaroxaban Accord **10 mg** (Kästchen mit der verordneten Dosis markieren)
Rivaroxaban Accord **15 mg** (Kästchen mit der verordneten Dosis markieren)
Rivaroxaban Accord **20 mg** (Kästchen mit der verordneten Dosis markieren)

- **Tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich**
- **Zeigen Sie diesen Ausweis jedem Arzt oder Zahnarzt vor der Behandlung**

Ich stehe under einer blutgerinnungshemmenden Behandlung mit Rivaroxaban Accord (Rivaroxaban)
Name:
Adresse:
Geburtsdatum:
Körpergewicht:
AndereArzneimittel / Erkrankungen:

Bitte verständigen Sie im Notfall:
Name des Arztes:
Telefonnummer des Arztes:
Arztstempel:

Bitte verständigen Sie auch:
Name:
Telefonnummer:
Beziehung:

Informationen für medizinisches Fachpersonal:
- Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Rivaroxaban Accord nicht aussagekräftig und sollte deshalb nicht angewendet werden.

Was sollte ich über Rivaroxaban Accord wissen?
- Rivaroxaban Accord verdünnt das Blut und schützt Sie so vor der Bildung gefährlicher Blutgerinnsel.
- Rivaroxaban Accord muss genau nach Anleitung Ihres Arztes eingenommen werden. Um einen optimalen Schutz vor Blutgerinnseln zu gewährleisten, **lassen Sie niemals eine Dosis aus**.
- Sie dürfen Rivaroxaban Accord nicht absetzen, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben, da sich das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln bei Ihnen erhöhen könnte.
- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker über jedes andere Arzneimittel, welches Sie zurzeit einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen einzunehmen, bevor Sie mit der Einnahme von Rivaroxaban Accord beginnen.
- Informieren Sie Ihren Arzt vor jeglicher Operation oder invasivem Verfahren darüber, dass Sie Rivaroxaban Accord einnehmen.

Wann sollte ich meinen Arzt oder Apotheker um Rat fragen?
Bei der Einnahme eines Blutgerinnungshemmers wie Rivaroxaban Accord ist es wichtig, mit den möglichen Nebenwirkungen vertraut zu sein.
Eine Blutung ist die am häufigsten auftretende Nebenwirkung. Beginnen Sie nicht mit der Einnahme von Rivaroxaban Accord, wenn Sie wissen, dass bei Ihnen ein Blutungsrisiko besteht. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt darüber. Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen folgende Anzeichen oder Symptome für eine Blutung bestehen:
- Schmerzen
- Schwellung oder Unwohlsein

- Kopfschmerzen, Schwindel oder Schwäche
- Ungewöhnliche blaue Flecken, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, lang anhaltende Blutungen aus Schnittwunden
- Eine Monatsblutung oder vaginale Blutung, die stärker ist als üblich
- Blut in Ihrem Urin, der dadurch rosa oder braun aussehen kann, rot oder schwarz gefärbter Stuhl
- Abhusten von Blut oder blutiges bzw. kaffeesatzartiges Erbrechen

Wie nehme ich Rivaroxaban Accord ein?
- Für einen optimalen Schutz
  - kann Rivaroxaban Accord 2,5 mg unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden
  - kann Rivaroxaban Accord 10 mg unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden
  - muss Rivaroxaban Accord 15 mg zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden
  - muss Rivaroxaban Accord 20 mg zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rivaroxaban Accord 2,5 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rivaroxaban Accord und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rivaroxaban Accord beachten?
3. Wie ist Rivaroxaban Accord einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rivaroxaban Accord aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rivaroxaban Accord und wofür wird es angewendet?

Sie bekommen Rivaroxaban Accord,

- weil bei Ihnen ein akutes Koronarsyndrom (eine Gruppe von Erkrankungen, die Herzinfarkt und instabile Angina pectoris, eine schwere Form von Brustschmerzen, umfassen) festgestellt wurde und sich bei Blutuntersuchungen ein Anstieg bestimmter herzspezifischer Laborwerte gezeigt hat.
  Rivaroxaban Accord verringert bei Erwachsenen das Risiko eines weiteren Herzinfarkts bzw. verringert das Risiko, aufgrund einer Erkrankung des Herzens oder der Blutgefäße zu sterben.
  Ihnen wird nicht nur Rivaroxaban Accord gegeben. Ihr Arzt wird Ihnen zusätzlich eines der folgenden Arzneimittel verschreiben:
  • Acetylsalicylsäure oder
  • Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel oder Ticlopidin.

  oder

- weil bei Ihnen ein hohes Risiko für Blutgerinnsel aufgrund einer koronaren Herzerkrankung oder peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, die Symptome hervorruft, festgestellt wurde.
  Rivaroxaban Accord verringert bei Erwachsenen das Risiko für Blutgerinnsel (atherothrombotische Ereignisse).
  Ihnen wird nicht nur Rivaroxaban Accord gegeben. Ihr Arzt wird Ihnen zusätzlich Acetylsalicylsäure verschreiben.
  In manchen Fällen, wenn Sie Rivaroxaban nach einem Eingriff zur Öffnung einer verengten oder verschlossenen Beinarterie zur Wiederherstellung der Durchblutung erhalten, kann Ihr Arzt Ihnen auch die kurzzeitige Einnahme von Clopidogrel zusätzlich zu Acetylsalicylsäure verschreiben.

Rivaroxaban Accord enthält den Wirkstoff Rivaroxaban und gehört zu einer Arzneimittelgruppe, die antithrombotische Mittel genannt wird. Es wirkt durch Hemmung eines Blutgerinnungsfaktors (Faktor Xa), wodurch die Neigung des Blutes zur Bildung von Blutgerinnseln verringert wird.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rivaroxaban Accord beachten?

Rivaroxaban Accord darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Rivaroxaban oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie sehr stark bluten
- wenn Sie eine Erkrankung oder ein Leiden an einem Organ haben, die das Risiko einer schweren Blutung erhöhen (z.B. ein Magengeschwür, eine Verletzung oder eine Blutung im Gehirn, einen kürzlich zurückliegenden operativen Eingriff am Gehirn oder an den Augen)
- wenn Sie Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin); außer bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten
- wenn Sie ein akutes Koronarsyndrom haben, aber früher eine Blutung oder ein Blutgerinnsel in Ihrem Gehirn (Schlaganfall) hatten
- wenn Sie eine koronare Herzerkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit haben und früher bereits eine Blutung im Gehirn (Schlaganfall) hatten oder wenn eine Verstopfung der kleinen Arterien, die Blut in tiefliegende Gehirnregionen transportieren (lakunärer Schlaganfall), vorlag oder wenn Sie im vergangenen Monat ein Blutgerinnsel im Gehirn (ischämischer, nicht lakunärer Schlaganfall) hatten
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht
- während der Schwangerschaft und in der Stillzeit

Nehmen Sie Rivaroxaban Accord nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Faktoren bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rivaroxaban Accord einnehmen. Rivaroxaban Accord sollte nicht in Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die die Blutgerinnung verringern, wie z. B. Prasugrel oder Ticagrelor. Ausgenommen hiervon sind Acetylsalicylsäure und Clopidogrel/Ticlopidin.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Rivaroxaban Accord ist erforderlich,
- wenn bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wie es der Fall sein kann z. B. bei:
  - schweren Nierenerkrankungen, da Ihre Nierenfunktion die Menge des Arzneimittels, die in Ihrem Körper wirkt, beeinflussen kann
  - wenn Sie andere Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten (siehe Abschnitt „Einnahme von Rivaroxaban Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
  - Blutgerinnungsstörungen
  - sehr hohem Blutdruck, der durch medizinische Behandlung nicht kontrolliert wird
  - Erkrankungen Ihres Magens oder Darms, die zu Blutungen führen können, z. B. Entzündung des Darms oder Magens oder Entzündung des Ösophagus (Speiseröhre) z. B. aufgrund von gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (Erkrankung, bei der Magensäure

aufwärts in die Speiseröhre gelangt) oder Tumoren, die sich im Magen oder Darm oder im Genitaltrakt oder den Harnwegen befinden
  - einem Problem mit den Blutgefäßen an Ihrem Augenhintergrund (Retinopathie)
  - einer Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie) sowie bei früheren Lungenblutungen
  - wenn Sie älter als 75 Jahre sind
  - wenn Sie weniger als 60 kg wiegen
  - wenn Sie Durchblutungsstörungen des Herzmuskels (koronare Herzerkrankung) mit schwerer Herzschwäche, die Sie beeinträchtigt (schwere symptomatische Herzinsuffizienz) haben
- wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss.

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Rivaroxaban Accord einnehmen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen
- ist es sehr wichtig, Rivaroxaban Accord vor und nach der Operation genau zu den Zeitpunkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind.
- Wenn bei Ihrer Operation ein Katheter oder eine rückenmarksnahe Injektion angewendet wird (z.B. für eine Epidural- oder Spinalanästhesie oder zur Schmerzminderung):
  - ist es sehr wichtig, Rivaroxaban Accord vor und nach der Injektion oder dem Entfernen des Katheters genau zu den Zeitpunkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind.
  - informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung bei Ihnen auftreten, weil dann eine unverzügliche Behandlung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche
Rivaroxaban Accord wird **nicht empfohlen für Personen unter 18 Jahren.** Es gibt nicht genügend Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Einnahme von Rivaroxaban Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von
- bestimmten Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), es sei denn, sie werden nur auf der Haut angewendet
- Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung des Cushing-Syndroms, bei dem der Körper zuviel Cortisol bildet)
- bestimmten Arzneimitteln gegen bakterielle Infektionen (z.B. Clarithromycin, Erythromycin)
- einigen anti-viralen Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z.B. Ritonavir)
- anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z.B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol, Prasugrel und Ticagrelor [siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“])
- entzündungs- und schmerzhemmenden Arzneimitteln (z.B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
- Dronedaron, einem Arzneimittel, um Herzrhythmusstörungen zu behandeln

- bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI])

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Rivaroxaban Accord darüber, weil die Wirkung von Rivaroxaban Accord dadurch verstärkt werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.
Falls Ihr Arzt der Meinung ist, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko besteht, an Magen- oder Darmgeschwüren zu erkranken, kann er auch mit einer vorbeugenden Behandlung gegen Geschwüre beginnen.

Bei Einnahme von
- bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), einem pflanzlichen Mittel gegen Depression
- Rifampicin, einem Antibiotikum

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Rivaroxaban Accord darüber, weil die Wirkung von Rivaroxaban Accord dadurch vermindert werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Rivaroxaban Accord behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Sie dürfen Rivaroxaban Accord nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, ist während der Behandlung mit Rivaroxaban Accord ein zuverlässiges Verhütungsmittel anzuwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Rivaroxaban Accord kann Schwindel (häufige Nebenwirkung) oder Ohnmacht (gelegentliche Nebenwirkung) verursachen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sie sollten weder Fahrzeuge führen, Fahrrad fahren noch Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie von diesen Beschwerden betroffen sind.

Rivaroxaban Accord enthält Lactose und Natrium
Bitte nehmen Sie Rivaroxaban Accord erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Rivaroxaban Accord einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen
Die empfohlene Dosis ist eine 2,5 mg-Tablette zweimal am Tag. Nehmen Sie Rivaroxaban Accord jeden Tag zur gleichen Zeit ein (z. B. eine Tablette am Morgen und eine am Abend). Dieses Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über andere Möglichkeiten der Einnahme von Rivaroxaban Accord. Die Tablette kann unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus vermischt werden.
Falls nötig, kann Ihr Arzt Ihnen die zerstoßene Rivaroxaban Accord-Tablette auch über eine

Magensonde verabreichen.

Ihnen wird nicht nur Rivaroxaban Accord gegeben.
Ihr Arzt wird Ihnen zusätzlich Acetylsalicylsäure verschreiben. Wenn Sie Rivaroxaban Accord nach einem akuten Koronarsyndrom erhalten, kann Ihr Arzt Ihnen zusätzlich Ticlopidin verschreiben.

Wenn Sie Rivaroxaban nach einem Eingriff zur Öffnung einer verengten oder verschlossenen Beinarterie zur Wiederherstellung der Durchblutung erhalten, kann Ihr Arzt Ihnen auch die kurzzeitige Einnahme von Clopidogrel zusätzlich zu Acetylsalicylsäure verschreiben.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wieviel Sie jeweils einnehmen müssen (normalerweise zwischen 75 bis 100 mg Acetylsalicylsäure täglich oder eine Tagesdosis von 75 bis 100 mg Acetylsalicylsäure plus eine Tagesdosis von entweder 75 mg Clopidogrel oder eine übliche Tagesdosis Ticlopidin).

Wann ist mit Rivaroxaban Accord zu beginnen
Die Behandlung mit Rivaroxaban Accord nach einem akuten Koronarsyndrom sollte so schnell wie möglich nach der Stabilisierung des akuten Koronarsyndroms erfolgen, frühestens aber 24 Stunden nach Einweisung in ein Krankenhaus und zu dem Zeitpunkt, an dem eine Therapie mit parenteral (über eine Injektion) gegebenen Antikoagulanzien üblicherweise abgesetzt wird.
Wenn bei Ihnen eine koronare Herzerkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit festgestellt wurde, wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie mit der Behandlung mit Rivaroxaban Accord beginnen können.
Ihr Arzt entscheidet darüber, wie lange Sie die Behandlung fortführen sollen.

Wenn Sie eine größere Menge von Rivaroxaban Accord eingenommen haben, als Sie sollten
Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie zu viele Rivaroxaban Accord Tabletten eingenommen haben. Die Einnahme von zu viel Rivaroxaban Accord erhöht das Blutungsrisiko.

Wenn Sie die Einnahme von Rivaroxaban Accord vergessen haben
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie vergessen haben, eine Dosis einzunehmen, nehmen Sie die nächste Dosis zum normalen Zeitpunkt ein.

Wenn Sie die Einnahme von Rivaroxaban Accord abbrechen
Nehmen Sie Rivaroxaban Accord regelmäßig und solange ein, wie Ihr Arzt Ihnen das Arzneimittel verschreibt.

Beenden Sie die Einnahme von Rivaroxaban Accord nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt. Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen, kann dies bei Ihnen das Risiko erhöhen, erneut einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden oder dies kann bei Ihnen das Risiko erhöhen, aufgrund einer Erkrankung des Herzens oder der Blutgefäße zu sterben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahmedieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe, die die Bildung von Blutgerinnseln verringern, kann Rivaroxaban Accord eine Blutung verursachen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Sehr starke Blutungen können zu einem plötzlichen Abfall des Blutdrucks (Schock) führen. In einigen Fällen kann es sein, dass die Blutung nicht sichtbar ist.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, **wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:**

- **Anzeichen einer Blutung**
  - Blutungen ins das Gehirn oder innerhalb des Schädels (Symptome können Kopfschmerzen, einseitige Schwäche, Erbrechen, Krampfanfälle, vermindertes Bewusstsein und Nackensteifigkeit sein. Dies ist ein schwerer medizinischer Notfall. Suchen Sie sofort einen Arzt auf!)
  - lang anhaltende oder sehr starke Blutung
  - außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie enger überwacht werden müssen oder ob die Behandlung geändert werden muss.

- **Anzeichen einer schweren Hautreaktion**
  - sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse).
  - eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, Auffälligkeiten des Blutbilds und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom).

Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen).

- **Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion**
  - Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken, Nesselsucht und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Verminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen, was eine blasse Haut und Schwächegefühl oder Atemlosigkeit verursachen kann
- Magen- oder Darmblutungen, Blutungen im Urogenitalbereich (einschließlich Blut im Urin und starke Monatsblutung), Nasenbluten, Zahnfleischbluten
- Blutung in ein Auge (einschl. Blutung in die Bindehaut)
- Blutung in ein Gewebe oder eine Körperhöhle (Blutergüsse, blaue Flecken)
- Bluthusten
- Blutungen aus oder unter der Haut
- Blutung nach einer Operation
- Sickern von Blut oder Sekret aus der Operationswunde
- Schwellung von Gliedmaßen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Nierenfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Fieber
- Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- niedriger Blutdruck (Symptome können Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen sein)
- verminderte Leistungsfähigkeit (Schwäche, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautausschlag, Hautjucken
- Bluttests können erhöhte Werte für einige Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutung in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (siehe oben, Anzeichen einer Blutung)
- Blutung in ein Gelenk, was zu Schmerzen und Schwellungen führt
- Thrombozytopenie (zu geringe Anzahl Blutplättchen; Blutplättchen sind Zellen, die an der

Blutgerinnung beteiligt sind)
- allergische Reaktionen, einschließlich allergischer Hautreaktionen
- Leberfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Bluttests können erhöhte Werte für Bilirubin, einige Enzyme der Bauchspeicheldrüse oder Leber sowie der Anzahl an Blutplättchen zeigen
- Ohnmacht
- Unwohlsein
- erhöhte Herzfrequenz
- Mundtrockenheit
- Nesselsucht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutung in einen Muskel
- Cholestase (verminderter Gallenfluss), Hepatitis einschließlich hepatozelluläre Schädigung (Leberentzündung einschließlich Leberschädigung)
- Gelbfärbung von Haut und Auge (Gelbsucht)
- örtlich begrenzte Schwellungen
- als Komplikation einer Herzuntersuchung, bei der ein Katheter in Ihre Beinarterie eingesetzt wurde, kann es zu einer Ansammlung von Blut (Hämatom) in der Leistengegend kommen (Pseudoaneurysma)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- Ansammlung von eosinophilen Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die eine Entzündung in der Lunge verursachen (eosinophile Pneumonie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie)
- erhöhter Druck in den Bein- oder Armmuskeln nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Empfindungsstörungen, Gefühllosigkeit oder Lähmung führt (Kompartmentsyndrom nach einer Blutung)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rivaroxaban Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf beiden dem Umkarton und der Flasche nach "verwendbar bis:" oder jeder Blisterpackung nach "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der

Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rivaroxaban Accord enthält
- Der Wirkstoff ist Rivaroxaban. Jede Tablette enthält 2,5 mg Rivaroxaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E468)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572)

Filmüberzug
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

Wie Rivaroxaban Accord aussieht und Inhalt der Packung
Rivaroxaban Accord 2,5 mg-Filmtabletten sind hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten von ca. 6,00 mm Durchmesser und mit Prägung „IL4“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Rivaroxaban Accord 2,5 mg-Filmtabletten sind in transparente PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt und erhältlich in:
- Blisterpackungen mit 28, 56, 98, 100, 168 oder 196 Filmtabletten oder
- perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1 oder 100 x 1 Tablette.

Rivaroxaban Accord Filmtabletten sind außerdem erhältlich in HDPE-Flaschen mit 30, 90 oder 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Hersteller
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Lim
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526 KV Utrecht,
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rivaroxaban Accord 10 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rivaroxaban Accord und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rivaroxaban Accord beachten?
3. Wie ist Rivaroxaban Accord einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rivaroxaban Accord aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rivaroxaban Accord und wofür wird es angewendet?

Rivaroxaban Accord enthält den Wirkstoff Rivaroxaban und wird bei Erwachsenen verwendet:
- um die Bildung von Blutgerinnseln in den Venen nach einer Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation zu verhindern. Ihr Arzt hat Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben, da nach einer Operation ein erhöhtes Risiko der Bildung von Blutgerinnseln für Sie besteht.
- zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge (Lungenembolie) sowie um die erneute Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Beine und/oder Lunge zu verhindern.

Rivaroxaban Accord gehört zu einer Arzneimittelgruppe, die antithrombotische Mittel genannt wird. Es wirkt durch Hemmung eines Blutgerinnungsfaktors (Faktor Xa), wodurch die Neigung des Blutes zur Bildung von Blutgerinnseln verringert wird.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rivaroxaban Accord beachten?

Rivaroxaban Accord darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Rivaroxaban oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie sehr stark bluten
- wenn Sie eine Erkrankung oder ein Leiden an einem Organ haben, die das Risiko einer schweren Blutung erhöhen (z.B. ein Magengeschwür, eine Verletzung oder eine Blutung im Gehirn, einen kürzlich zurückliegenden operativen Eingriff am Gehirn oder an den Augen)
- wenn Sie Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin); außer bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht
- während der Schwangerschaft und in der Stillzeit

Nehmen Sie Rivaroxaban Accord nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Faktoren bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rivaroxaban Accord einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Rivaroxaban Accord ist erforderlich,
- wenn bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wie es der Fall sein kann z. B. bei:
  - mittelschweren bis schweren Nierenerkrankungen, da Ihre Nierenfunktion die Menge des Arzneimittels, die in Ihrem Körper wirkt, beeinflussen kann
  - wenn Sie andere Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z. B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten (siehe Abschnitt „Einnahme von Rivaroxaban Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
  - Blutgerinnungsstörungen
  - sehr hohem Blutdruck, der durch medizinische Behandlung nicht kontrolliert wird
  - Erkrankungen Ihres Magens oder Darms, die zu Blutungen führen können, z. B. Entzündung des Darms oder Magens oder Entzündung des Ösophagus (Speiseröhre), z. B. aufgrund von gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (Erkrankung, bei der Magensäure aufwärts in die Speiseröhre gelangt) oder Tumoren, die sich im Magen oder Darm oder im Genitaltrakt oder den Harnwegen befinden
  - einem Problem mit den Blutgefäßen an Ihrem Augenhintergrund (Retinopathie)
  - einer Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie) sowie bei früheren Lungenblutungen
- wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss.

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Rivaroxaban Accord einnehmen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen
- ist es sehr wichtig, Rivaroxaban Accord vor und nach der Operation genau zu den Zeitpinkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind.
- Wenn bei Ihrer Operation ein Katheter oder eine rückenmarksnahe Injektion angewendet wird (z.B. für eine Epidural- oder Spinalanästhesie oder zur Schmerzminderung)**:**
  - ist es sehr wichtig, Rivaroxaban Accord genau zu den Zeitpunkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind.
  - informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung bei Ihnen auftreten, weil dann eine unverzügliche Behandlung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche
Rivaroxaban Accord wird **nicht empfohlen für Personen unter 18 Jahren.** Es gibt nicht genügend Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Einnahme von Rivaroxaban Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von

- bestimmten Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), es sei denn, sie werden nur auf der Haut angewendet
- Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung des Cushing-Syndroms, bei dem der Körper zuviel Cortisol bildet)
- bestimmten Arzneimitteln gegen bakterielle Infektionen (z. B. Clarithromycin, Erythromycin)
- einigen anti-viralen Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z. B. Ritonavir)
- anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z. B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol)
- entzündungs- und schmerzhemmenden Arzneimitteln (z. B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
- Dronedaron, einem Arzneimittel, um Herzrhythmusstörungen zu behandeln.
- bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI])

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Rivaroxaban Accord darüber, weil die Wirkung von Rivaroxaban Accord dadurch verstärkt werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.
Falls Ihr Arzt der Meinung ist, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko besteht, an Magen- oder Darmgeschwüren zu erkranken, kann er auch mit einer vorbeugenden Behandlung gegen Geschwüre beginnen.

Bei Einnahme von

- bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
- Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*, einem pflanzlichen Mittel gegen Depression
- Rifampicin, einem Antibiotikum

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Rivaroxaban Accord darüber, weil die Wirkung von Rivaroxaban Accord dadurch vermindert werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Rivaroxaban Accord behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Sie dürfen Rivaroxaban Accord nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, ist während der Behandlung mit Rivaroxaban Accord ein zuverlässiges Verhütungsmittel anzuwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Rivaroxaban Accord kann Schwindel (häufige Nebenwirkung) oder Ohnmacht (gelegentliche Nebenwirkung) verursachen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sie sollten weder Fahrzeuge führen, Fahrrad fahren noch Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie von diesen Beschwerden betroffen sind.

Rivaroxaban Accord enthält Lactose und Natrium
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Rivaroxaban Accord einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen

- Um die Bildung von Blutgerinnseln in den Venen nach einer Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation zu verhindern
  Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Rivaroxaban Accord 10 mg einmal am Tag.

- Zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine und Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Lunge sowie zur Verhinderung der erneuten Bildung von Blutgerinnseln
  Nach einer mindestens 6-monatigen Behandlung gegen Blutgerinnsel beträgt die empfohlene Dosis entweder eine 10 mg-Tablette einmal täglich oder eine 20 mg-Tablette einmal täglich. Ihr Arzt hat Ihnen Rivaroxaban Accord 10 mg einmal täglich verschrieben.

Schlucken Sie die Tablette vorzugsweise mit Wasser.
Rivaroxaban Accord kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über andere Möglichkeiten der Einnahme von Rivaroxaban Accord. Die Tablette kann unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus vermischt werden.
Falls nötig, kann Ihr Arzt Ihnen die zerstoßene Rivaroxaban Accord Tablette auch über eine Magensonde verabreichen.

Wann ist Rivaroxaban Accord einzunehmen
Nehmen Sie die Tablette täglich ein, bis der Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen. Versuchen Sie, die Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen, damit Sie keine Einnahme vergessen.
Ihr Arzt entscheidet darüber, wie lange Sie die Behandlung fortführen sollen.

Um die Bildung von Blutgerinnseln in den Venen nach einer Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation zu verhindern:
Nehmen Sie die erste Tablette 6 – 10 Stunden nach der Operation ein.
Nach einer größeren Hüftoperation nehmen Sie die Tabletten gewöhnlich 5 Wochen lang ein.
Nach einer größeren Knieoperation nehmen Sie die Tabletten gewöhnlich 2 Wochen lang ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Rivaroxaban Accord eingenommen haben, als Sie sollten
Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie zu viele Rivaroxaban Accord Tabletten eingenommen haben. Die Einnahme von zu viel Rivaroxaban Accord erhöht das Blutungsrisiko.

Wenn Sie die Einnahme von Rivaroxaban Accord vergessen haben
Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie die Dosis nach sobald Sie daran denken. Nehmen Sie die nächste Tablette am folgenden Tag ein und fahren Sie dann mit der normalen Einnahme von einer Tablette einmal täglich fort.
Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Rivaroxaban Accord abbrechen
Beenden Sie die Einnahme von Rivaroxaban Accord nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt, da Rivaroxaban Accord die Entstehung einer schwerwiegenden Erkrankung verhindern kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahmedieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe, die die Bildung von Blutgerinnseln verringern, kann Rivaroxaban Accord eine Blutung verursachen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Sehr starke Blutungen können zu einem plötzlichen Abfall des Blutdrucks (Schock) führen. In einigen Fällen kann es sein, dass die Blutung nicht sichtbar ist.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, **wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:**

- **Anzeichen einer Blutung**
  - Blutungen ins das Gehirn oder innerhalb des Schädels (Symptome können Kopfschmerzen, einseitige Schwäche, Erbrechen, Krampfanfälle, vermindertes Bewusstsein und Nackensteifigkeit sein. Dies ist ein schwerer medizinischer Notfall. Suchen Sie sofort einen Arzt auf!)
  - lang anhaltende oder sehr starke Blutung
  - außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie enger überwacht werden müssen oder ob die Behandlung geändert werden muss.

- **Anzeichen einer schweren Hautreaktion**
  - sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse).
  - eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, Auffälligkeiten des Blutbilds und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom).

Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen).

- **Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion**
  - Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken, Nesselsucht und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks.

Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Verminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen, was eine blasse Haut und Schwächegefühl oder Atemlosigkeit verursachen kann
- Magen- oder Darmblutungen, Blutungen im Urogenitalbereich (einschließlich Blut im Urin und starke Monatsblutung), Nasenbluten, Zahnfleischbluten
- Blutung in ein Auge (einschl. Blutung in die Bindehaut)
- Blutung in ein Gewebe oder eine Körperhöhle (Blutergüsse, blaue Flecken)
- Bluthusten
- Blutungen aus oder unter der Haut
- Blutung nach einer Operation
- Sickern von Blut oder Sekret aus der Operationswunde
- Schwellung von Gliedmaßen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Nierenfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Fieber
- Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Durchfall

- niedriger Blutdruck (Symptome können Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen sein)
- verminderte Leistungsfähigkeit (Schwäche, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautausschlag, Hautjucken
- Bluttests können erhöhte Werte für einige Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutung in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (siehe oben, Anzeichen einer Blutung)
- Blutung in ein Gelenk, was zu Schmerzen und Schwellungen führt
- Thrombozytopenie (zu geringe Anzahl Blutplättchen; Blutplättchen sind Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)
- allergische Reaktionen, einschließlich allergischer Hautreaktionen
- Leberfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Bluttests können erhöhte Werte für Bilirubin, einige Enzyme der Bauchspeicheldrüse oder Leber sowie der Anzahl an Blutplättchen zeigen
- Ohnmacht
- Unwohlsein
- erhöhte Herzfrequenz
- Mundtrockenheit
- Nesselsucht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutung in einen Muskel
- Cholestase (verminderter Gallenfluss), Hepatitis einschließlich hepatozelluläre Schädigung (Leberentzündung einschließlich Leberschädigung)
- Gelbfärbung von Haut und Auge (Gelbsucht)
- örtlich begrenzte Schwellungen
- als Komplikation einer Herzuntersuchung, bei der ein Katheter in Ihre Beinarterie eingesetzt wurde, kann es zu einer Ansammlung von Blut (Hämatom) in der Leistengegend kommen (Pseudoaneurysma)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- Ansammlung von eosinophilen Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die eine Entzündung in der Lunge verursachen (eosinophile Pneumonie).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie)
- erhöhter Druck in den Bein- oder Armmuskeln nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Empfindungsstörungen, Gefühllosigkeit oder Lähmung führt (Kompartmentsyndrom nach einer Blutung)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rivaroxaban Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach "verwendbar bis:" oder jeder Blisterpackung nach "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rivaroxaban Accord enthält

- Der Wirkstoff ist Rivaroxaban. Jede Tablette enthält 10 mg Rivaroxaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E468)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572)

Filmüberzug
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

Wie Rivaroxaban Accord aussieht und Inhalt der Packung
Rivaroxaban Accord 10 mg Filmtabletten sind hellrosa- bis rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten von ca. 6 mm Durchmesser und mit Prägung „IL1“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Rivaroxaban Accord Filmtabletten sind in transparente PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt und erhältlich in:

- Blisterpackungen mit 5, 10, 14, 28, 30, 98 oder 100 Filmtabletten oder
- perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1 oder 100 x 1 Tablette.

Rivaroxaban Accord Filmtabletten sind außerdem erhältlich in HDPE-Flaschen mit 30, 90 oder 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona,
Spanien

Hersteller
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526 KV Utrecht,
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rivaroxaban Accord 15 mg Filmtabletten
Rivaroxaban Accord 20 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Rivaroxaban Accord und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rivaroxaban Accord beachten?
3. Wie ist Rivaroxaban Accord einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rivaroxaban Accord aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rivaroxaban Accord und wofür wird es angewendet?

Rivaroxaban Accord enthält den Wirkstoff Rivaroxaban.
Rivaroxaban Accord wird bei Erwachsenen angewendet:
- zur Verhinderung von Blutgerinnseln im Gehirn (Schlaganfall) und anderen Blutgefäßen in Ihrem Körper, wenn Sie an einer Form der Herzrhythmusstörung leiden, die nicht valvuläres Vorhofflimmern (nicht bedingt durch Herzklappenerkrankungen) genannt wird.
- zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge (Lungenembolie) sowie um die erneute Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Beine und/oder Lunge zu verhindern.

Rivaroxaban Accord wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr angewendet:
- zur Behandlung von Blutgerinnseln und Vorbeugung eines erneuten Auftretens von Blutgerinnseln in den Venen oder den Blutgefäßen der Lunge nach mindestens 5-tägiger einleitender Behandlung mit injizierbaren Arzneimitteln zur Behandlung von Blutgerinnseln.

Rivaroxaban Accord gehört zu einer Arzneimittelgruppe, die antithrombotische Mittel genannt wird. Es wirkt durch Hemmung eines Blutgerinnungsfaktors (Faktor Xa), wodurch die Neigung des Blutes zur Bildung von Blutgerinnseln verringert wird.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rivaroxaban Accord beachten?

Rivaroxaban Accord darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Rivaroxaban oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie sehr stark bluten
- wenn Sie eine Erkrankung oder ein Leiden an einem Organ haben, die das Risiko einer schweren Blutung erhöhen (z. B. ein Magengeschwür, eine Verletzung oder eine Blutung im Gehirn, einen kürzlich zurückliegenden operativen Eingriff am Gehirn oder an den Augen)
- wenn Sie Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin); außer bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht
- während der Schwangerschaft und in der Stillzeit

Nehmen Sie Rivaroxaban Accord nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Faktoren bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rivaroxaban Accord einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Rivaroxaban Accord ist erforderlich,
- wenn bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wie es der Fall sein kann z. B. bei:
  - schweren Nierenerkrankungen bei Erwachsenen sowie mittelschweren oder schweren Nierenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, da Ihre Nierenfunktion die Menge des Arzneimittels, die in Ihrem Körper wirkt, beeinflussen kann
  - wenn Sie andere Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z. B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten (siehe Abschnitt „Einnahme von Rivaroxaban Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
  - Blutgerinnungsstörungen
  - sehr hohem Blutdruck, der durch medizinische Behandlung nicht kontrolliert wird
  - Erkrankungen Ihres Magens oder Darms, die zu Blutungen führen können, z. B. Entzündung des Darms oder Magens oder Entzündung des Ösophagus (Speiseröhre) z. B. aufgrund von gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (Erkrankung, bei der Magensäure aufwärts in die Speiseröhre gelangt) oder Tumoren, die sich im Magen oder Darm oder im Genitaltrakt oder den Harnwegen befinden
  - einem Problem mit den Blutgefäßen an Ihrem Augenhintergrund (Retinopathie)
  - einer Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie) sowie bei früheren Lungenblutungen
- wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen.
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss.

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Rivaroxaban Accord einnehmen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen
- ist es sehr wichtig, Rivaroxaban Accord vor und nach der Operation genau zu den Zeitpunkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind.
- Wenn bei Ihrer Operation ein Katheter oder eine rückenmarksnahe Injektion angewendet wird (z.B. für eine Epidural- oder Spinalanästhesie oder zur Schmerzminderung):
  - ist es sehr wichtig, Rivaroxaban Accord vor und nach der Injektion oder dem Entfernen des Katheters genau zu den Zeitpunkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind.
  - informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung bei Ihnen auftreten, weil dann eine unverzügliche Behandlung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche
Rivaroxaban Accord wird **nicht empfohlen für Kinder mit einem Körpergewicht unter 30 kg.** Es gibt nicht genügend Informationen über die Anwendung von Rivaroxaban Accord bei Kindern und Jugendlichen in den Anwendungsgebieten für Erwachsene.

Einnahme von Rivaroxaban Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von:
- bestimmten Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), es sei denn, sie werden nur auf der Haut angewendet
- Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung des Cushing-Syndroms, bei dem der Körper zuviel Cortisol bildet)
- bestimmten Arzneimitteln gegen bakterielle Infektionen (z.B. Clarithromycin, Erythromycin)
- einigen anti-viralen Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z.B. Ritonavir)
- anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z.B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol)
- entzündungs- und schmerzhemmenden Arzneimitteln (z.B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
- Dronedaron, einem Arzneimittel, um Herzrhythmusstörungen zu behandeln
- bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI])

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Rivaroxaban Accord darüber, weil die Wirkung von Rivaroxaban Accord dadurch verstärkt werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.
Falls Ihr Arzt der Meinung ist, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko besteht, an Magen- oder Darmgeschwüren zu erkranken, kann er auch mit einer vorbeugenden Behandlung gegen Geschwüre beginnen.

Bei Einnahme von:
- bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
- Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*, einem pflanzlichen Mittel gegen Depression
- Rifampicin, einem Antibiotikum

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Rivaroxaban Accord darüber, weil die Wirkung von Rivaroxaban Accord dadurch vermindert werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Rivaroxaban Accord behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Sie dürfen Rivaroxaban Accord nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, ist während der Behandlung mit Rivaroxaban Accord ein zuverlässiges Verhütungsmittel anzuwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Rivaroxaban Accord kann Schwindel (häufige Nebenwirkung) und Ohnmacht (gelegentliche Nebenwirkung) verursachen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sie sollten weder Fahrzeuge führen, Fahrrad fahren noch Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie von diesen Beschwerden betroffen sind.

Rivaroxaban Accord enthält Lactose und Natrium
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Rivaroxaban Accord einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie müssen Rivaroxaban Accord zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen.
Schlucken Sie die Tablette(n) vorzugsweise mit Wasser.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über andere Möglichkeiten der Einnahme von Rivaroxaban Accord. Die Tablette kann unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus vermischt werden. Danach sollten Sie sofort eine Mahlzeit zu sich nehmen.
Falls nötig, kann Ihr Arzt Ihnen die zerstoßene Rivaroxaban Accord-Tablette auch über eine Magensonde verabreichen.

Wie viel ist einzunehmen
- **Erwachsene**
  - Zur Verhinderung von Blutgerinnseln im Gehirn (Schlaganfall) und anderen Blutgefäßen in Ihrem Körper
    Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Rivaroxaban Accord 20 mg einmal am Tag.
    Falls Sie eine Nierenfunktionseinschränkung haben, kann die Dosis auf eine Tablette Rivaroxaban Accord 15 mg einmal am Tag verringert werden.

    Wenn Sie einen Eingriff zur Behandlung von verschlossenen Blutgefäßen an Ihrem Herzen (auch bezeichnet als perkutane Koronarintervention (PCI) mit Einsetzen eines Stents) benötigen, gibt es begrenzte Erfahrungen für die Reduzierung der Dosierung auf einmal täglich eine Tablette Rivaroxaban Accord 15 mg (oder, falls Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist, einmal täglich eine Tablette Rivaroxaban Accord 10 mg) in Kombination mit einem Blutplättchen-hemmenden Arzneimittel wie z. B. Clopidogrel.

- Zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine und Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Lunge sowie zur Verhinderung der erneuten Bildung von Blutgerinnseln
  Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Rivaroxaban Accord 15 mg zweimal am Tag innerhalb der ersten 3 Wochen. Zur Behandlung nach den ersten 3 Wochen ist die empfohlene Dosis eine Tablette Rivaroxaban Accord 20 mg einmal am Tag.
  Nach einer mindestens 6-monatigen Behandlung gegen Blutgerinnsel kann Ihr Arzt entscheiden, die Behandlung entweder mit einer 10 mg-Tablette einmal täglich oder einer 20 mg-Tablette einmal täglich fortzusetzen.
  Falls Sie eine Nierenfunktionseinschränkung haben und einmal täglich eine Tablette Rivaroxaban Accord 20 mg einnehmen, kann Ihr Arzt entscheiden, die Dosis zur Behandlung nach den ersten 3 Wochen auf eine Tablette Rivaroxaban Accord 15 mg einmal am Tag zu verringern, wenn das Blutungsrisiko größer ist als das Risiko, erneut ein Blutgerinnsel zu entwickeln.

- **Kinder und Jugendliche**
  Die Dosis von Rivaroxaban Accord richtet sich nach dem Körpergewicht und wird vom Arzt berechnet.
  - Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche **mit einem Körpergewicht zwischen 30 kg und weniger als 50 kg** beträgt eine **Rivaroxaban Accord 15 mg Tablette** einmal täglich.
  - Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem **Körpergewicht von mindestens 50 kg** beträgt eine **Rivaroxaban Accord 20 mg Tablette** einmal täglich.

  Nehmen Sie die Rivaroxaban Accord Dosen mit einem Getränk (z.B. Wasser oder Saft) zu einer Mahlzeit ein. Nehmen Sie die Tabletten jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit ein. Sie können sich auch einen Alarm einstellen, der Sie an die Einnahme erinnert.
  Für Eltern oder Betreuungspersonen: Bitte achten Sie darauf, dass das Kind die volle Dosis einnimmt.

  Da sich die Rivaroxaban Accord Dosis nach dem Körpergewicht richtet, müssen Arzttermine unbedingt eingehalten werden, weil die Dosis möglicherweise angepasst werden muss, wenn sich das Körpergewicht ändert.
  Ändern Sie die Rivaroxaban Accord Dosis auf keinen Fall selbst. Die Dosis wird bei Bedarf vom Arzt angepasst.

  Sie dürfen die Tablette nicht zerteilen, um eine Teildosis der Tablette zu erhalten. Wird eine geringere Dosis benötigt, verwenden Sie bitte Rivaroxaban Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
  Bei Kindern und Jugendlichen, die nicht in der Lage sind, die Tabletten als Ganzes zu schlucken, verwenden Sie bitte Rivaroxaban Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

  Falls eine Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Sie die Rivaroxaban Accord Tablette unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus vermischen. Nehmen Sie danach sofort eine Mahlzeit zu sich. Bei Bedarf kann Ihr Arzt die zerstoßene Rivaroxaban Accord Tablette auch über eine Magensonde geben.

  Wenn Sie die Dosis ausspucken oder sich erbrechen,
  - weniger als 30 Minuten seit der Einnahme von Rivaroxaban Accord, nehmen Sie eine weitere Dosis ein.
  - mehr als 30 Minuten seit der Einnahme von Rivaroxaban Accord, nehmen Sie nicht eine weitere Dosis ein. Nehmen Sie in diesem Fall die nächste Rivaroxaban Accord Dosis zur gewohnten Zeit ein.

  Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie wiederholt die Dosis ausspucken oder sich nach der Einnahme von Rivaroxaban Accord erbrechen.

Wann ist Rivaroxaban Accord einzunehmen
Nehmen Sie die Tablette(n) täglich, bis der Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen. Versuchen Sie, die Tablette(n) jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen, damit Sie keine Einnahme vergessen.
Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Um Blutgerinnsel im Gehirn (Schlaganfall) und in anderen Blutgefäßen Ihres Körpers zu vermeiden: Wenn Ihr Herzschlag durch ein Verfahren, welches Kardioversion genannt wird, zurück in einen normalen Rhythmus gebracht werden soll, nehmen Sie Rivaroxaban Accord genau zu den Zeitpunkten ein, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Rivaroxaban Accord eingenommen haben, als Sie sollten
Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie zu viele Rivaroxaban Accord Tabletten eingenommen haben. Die Einnahme von zu viel Rivaroxaban Accord erhöht das Blutungsrisiko.

Wenn Sie die Einnahme von Rivaroxaban Accord vergessen haben
- Erwachsene, Kinder und Jugendliche
  Wenn Sie eine 20 mg-Tablette oder eine 15 mg-Tablette einmal am Tag einnehmen sollten und die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie die Dosis nach sobald Sie daran denken. Nehmen Sie nicht mehr als eine Tablette an einem Tag ein, um die vergessene Einnahme nachzuholen. Nehmen Sie die nächste Tablette am folgenden Tag ein und fahren Sie mit der normalen Einnahme von einer Tablette einmal täglich fort.

- Erwachsene
  Wenn Sie eine 15 mg-Tablette zweimal am Tag einnehmen sollten und die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie die Dosis nach sobald Sie daran denken. Nehmen Sie nicht mehr als zwei 15 mg-Tabletten an einem Tag ein. Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, können Sie zwei 15 mg-Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen, um so insgesamt zwei Tabletten (30 mg) am Tag eingenommen zu haben. Am folgenden Tag sollten Sie mit der normalen Einnahme von einer 15 mg-Tablette zweimal täglich fortfahren.

Wenn Sie die Einnahme von Rivaroxaban Accord abbrechen
Beenden Sie die Einnahme von Rivaroxaban Accord nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt, da mit Rivaroxaban Accord schwerwiegende Erkrankungen behandelt beziehungsweise verhindert werden können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe, die die Bildung von Blutgerinnseln verringern, kann Rivaroxaban Accord eine Blutung verursachen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Sehr starke Blutungen können zu einem plötzlichen Abfall des Blutdrucks (Schock) führen. In einigen Fällen kann es sein, dass die Blutung nicht sichtbar ist.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, **wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:**
- **Anzeichen einer Blutung**
  - Blutungen ins das Gehirn oder innerhalb des Schädels (Symptome können Kopfschmerzen, einseitige Schwäche, Erbrechen, Krampfanfälle, vermindertes Bewusstsein und

Nackensteifigkeit sein. Dies ist ein schwerer medizinischer Notfall. Suchen Sie sofort einen Arzt auf!)
- lang anhaltende oder sehr starke Blutung
- außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie enger überwacht werden müssen oder ob die Behandlung geändert werden muss.

- **Anzeichen einer schweren Hautreaktion**
  - sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse).
  - eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, Auffälligkeiten des Blutbilds und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom).

Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen).

- **Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion**
  - Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken, Nesselsucht und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks.

Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Verminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen, was eine blasse Haut und Schwächegefühl oder Atemlosigkeit verursachen kann
- Magen- oder Darmblutungen, Blutungen im Urogenitalbereich (einschließlich Blut im Urin und starke Monatsblutung), Nasenbluten, Zahnfleischbluten
- Blutung in ein Auge (einschl. Blutung in die Bindehaut)
- Blutung in ein Gewebe oder eine Körperhöhle (Blutergüsse, blaue Flecken)
- Bluthusten
- Blutungen aus oder unter der Haut
- Blutung nach einer Operation
- Sickern von Blut oder Sekret aus der Operationswunde
- Schwellung von Gliedmaßen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Nierenfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Fieber
- Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- niedriger Blutdruck (Symptome können Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen sein)
- verminderte Leistungsfähigkeit (Schwäche, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautausschlag, Hautjucken
- Bluttests können erhöhte Werte für einige Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutung in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (siehe oben, Anzeichen einer Blutung)
- Blutung in ein Gelenk, was zu Schmerzen und Schwellungen führt
- Thrombozytopenie (zu geringe Anzahl Blutplättchen; Blutplättchen sind Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)
- allergische Reaktionen, einschließlich allergischer Hautreaktionen
- Leberfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Bluttests können erhöhte Werte für Bilirubin, einige Enzyme der Bauchspeicheldrüse oder Leber

sowie der Anzahl an Blutplättchen zeigen
- Ohnmacht
- Unwohlsein
- erhöhte Herzfrequenz
- Mundtrockenheit
- Nesselsucht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutung in einen Muskel
- Cholestase (verminderter Gallenfluss), Hepatitis einschließlich hepatozelluläre Schädigung (Leberentzündung einschließlich Leberschädigung)
- Gelbfärbung von Haut und Auge (Gelbsucht)
- örtlich begrenzte Schwellungen
- als Komplikation einer Herzuntersuchung, bei der ein Katheter in Ihre Beinarterie eingesetzt wurde, kann es zu einer Ansammlung von Blut (Hämatom) in der Leistengegend kommen (Pseudoaneurysma)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- Ansammlung von eosinophilen Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die eine Entzündung in der Lunge verursachen (eosinophile Pneumonie).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie)
- erhöhter Druck in den Bein- oder Armmuskeln nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Empfindungsstörungen, Gefühllosigkeit oder Lähmung führt (Kompartmentsyndrom nach einer Blutung)

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei mit Rivaroxaban Accord behandelten Kindern und Jugendlichen ähnlicher Art wie bei Erwachsenen und überwiegend leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen mit größerer Häufigkeit beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kopfschmerzen
- Fieber
- Nasenbluten
- Erbrechen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Schnellerer Herzschlag
- Bluttests können einen Anstieg von Bilirubin (Gallenpigment) zeigen
- Thrombozytopenie (zu geringe Anzahl Blutplättchen; Blutplättchen sind Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)
- Starke Monatsblutung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Bluttests können erhöhte Werte für eine Unterart von Bilirubin (direktes Bilirubin, Gallenpigment) zeigen

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rivaroxaban Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach "verwendbar bis:" oder jeder Blisterpackung nach "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rivaroxaban Accord enthält
- Der Wirkstoff ist Rivaroxaban. Jede Tablette enthält 15 mg oder 20 mg Rivaroxaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E468)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572)

Filmüberzug
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

Wie Rivaroxaban Accord aussieht und Inhalt der Packung
Rivaroxaban Accord 15 mg-Filmtabletten sind rote, runde, bikonvexe Filmtabletten von ca. 5,00 mm Durchmesser und mit Prägung „IL“ auf der einen Seite und „2“ auf der anderen Seite.

Rivaroxaban Accord 15 mg Filmtabletten sind in transparente PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt und erhältlich in:
- Blisterpackungen mit 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 oder 100 Filmtabletten oder
- perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1 oder 100 x 1 Tablette.

Rivaroxaban Accord 15 mg Filmtabletten sind außerdem erhältlich in HDPE-Flaschen mit 30, 90 oder 500 Filmtabletten.

Rivaroxaban Accord 20 mg-Filmtabletten sind dunkelrote, runde, bikonvexe Filmtabletten von ca. 6 mm Durchmesser und mit Prägung „IL3“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Rivaroxaban Accord 20 mg Filmtabletten sind in transparente PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt und erhältlich in:

- Blisterpackungen mit 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 oder 100 Filmtabletten oder
- perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1 oder 100 x 1 Tablette.

Rivaroxaban Accord 20 mg Filmtabletten sind außerdem erhältlich in HDPE-Flaschen mit 30, 90 oder 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona
Spanien

Hersteller
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526 KV Utrecht,
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rivaroxaban Accord 15 mg Filmtabletten
Rivaroxaban Accord 20 mg Filmtabletten

Starterpackung
Nicht zur Anwendung bei Kindern.
Rivaroxaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rivaroxaban Accord und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rivaroxaban Accord beachten?
3. Wie ist Rivaroxaban Accord einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rivaroxaban Accord aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rivaroxaban Accord und wofür wird es angewendet?

Rivaroxaban Accord enthält den Wirkstoff Rivaroxaban und wird bei Erwachsenen angewendet:
- zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge (Lungenembolie) sowie um die erneute Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Beine und/oder Lunge zu verhindern.

Rivaroxaban Accord gehört zu einer Arzneimittelgruppe, die antithrombotische Mittel genannt wird. Es wirkt durch Hemmung eines Blutgerinnungsfaktors (Faktor Xa), wodurch die Neigung des Blutes zur Bildung von Blutgerinnseln verringert wird.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rivaroxaban Accord beachten?

Rivaroxaban Accord darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Rivaroxaban oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie sehr stark bluten
- wenn Sie eine Erkrankung oder ein Leiden an einem Organ haben, die das Risiko einer schweren Blutung erhöhen (z. B. ein Magengeschwür, eine Verletzung oder eine Blutung im Gehirn, einen kürzlich zurückliegenden operativen Eingriff am Gehirn oder an den Augen)
- wenn Sie Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin); außer bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht
- während der Schwangerschaft und in der Stillzeit

Nehmen Sie Rivaroxaban Accord nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser

Faktoren bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rivaroxaban Accord einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Rivaroxaban Accord ist erforderlich,
- wenn bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wie es der Fall sein kann z. B. bei:
  - schweren Nierenerkrankungen, da Ihre Nierenfunktion die Menge des Arzneimittels, die in Ihrem Körper wirkt, beeinflussen kann
  - wenn Sie andere Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten (siehe Abschnitt „Einnahme von Rivaroxaban Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
  - Blutgerinnungsstörungen
  - sehr hohem Blutdruck, der durch medizinische Behandlung nicht kontrolliert wird
  - Erkrankungen Ihres Magens oder Darms, die zu Blutungen führen können, z. B. Entzündung des Darms oder Magens oder Entzündung des Ösophagus (Speiseröhre) z. B. aufgrund von gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (Erkrankung, bei der Magensäure aufwärts in die Speiseröhre gelangt) oder Tumoren, die sich im Magen oder Darm oder im Genitaltrakt oder den Harnwegen befinden
  - einem Problem mit den Blutgefäßen an Ihrem Augenhintergrund (Retinopathie)
  - einer Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie) sowie bei früheren Lungenblutungen
- wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen.
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Rivaroxaban Accord einnehmen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen
- ist es sehr wichtig, Rivaroxaban Accord vor und nach der Operation genau zu den Zeitpunkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind.
- Wenn bei Ihrer Operation ein Katheter oder eine rückenmarksnahe Injektion angewendet wird (z.B. für eine Epidural- oder Spinalanästhesie oder zur Schmerzminderung):
  - ist es sehr wichtig, Rivaroxaban Accord vor und nach der Injektion oder dem Entfernen des Katheters genau zu den Zeitpunkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind
  - informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung bei Ihnen auftreten, weil dann eine unverzügliche Behandlung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche
Rivaroxaban Accord Starterpackung wird **nicht empfohlen für Personen unter 18 Jahren**, da sie speziell auf die Einleitung der Behandlung von erwachsenen Patienten abgestimmt und für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ungeeignet ist.

Einnahme von Rivaroxaban Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von

- bestimmten Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), es sei denn, sie werden nur auf der Haut angewendet
- Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung des Cushing-Syndroms, bei dem der Körper zuviel Cortisol bildet)
- bestimmten Arzneimitteln gegen bakterielle Infektionen (z.B. Clarithromycin, Erythromycin)
- einigen anti-viralen Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z.B. Ritonavir)
- anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z.B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol)
- entzündungs- und schmerzhemmenden Arzneimitteln (z.B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
- Dronedaron, einem Arzneimittel, um Herzrhythmusstörungen zu behandeln
- bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI])

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Rivaroxaban Accord darüber, weil die Wirkung von Rivaroxaban Accord dadurch verstärkt werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.
Falls Ihr Arzt der Meinung ist, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko besteht, an Magen- oder Darmgeschwüren zu erkranken, kann er auch mit einer vorbeugenden Behandlung gegen Geschwüre beginnen.

Bei Einnahme von

- bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
- Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*, einem pflanzlichen Mittel gegen Depression
- Rifampicin, einem Antibiotikum

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Rivaroxaban Accord darüber, weil die Wirkung von Rivaroxaban Accord dadurch vermindert werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Rivaroxaban Accord behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Sie dürfen Rivaroxaban Accord nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, ist während der Behandlung mit Rivaroxaban Accord ein zuverlässiges Verhütungsmittel anzuwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Rivaroxaban Accord kann Schwindel (häufige Nebenwirkung) und Ohnmacht (gelegentliche Nebenwirkung) verursachen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sie sollten weder Fahrzeuge führen, Fahrrad fahren noch Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie von diesen Beschwerden betroffen sind.

Rivaroxaban Accord enthält Lactose und Natrium
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Rivaroxaban Accord einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie müssen Rivaroxaban Accord zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen.
Schlucken Sie die Tablette(n) vorzugsweise mit Wasser.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über andere Möglichkeiten der Einnahme von Rivaroxaban Accord. Die Tablette kann unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus vermischt werden. Danach sollten Sie sofort eine Mahlzeit zu sich nehmen.
Falls nötig, kann Ihr Arzt Ihnen die zerstoßene Rivaroxaban Accord-Tablette auch über eine Magensonde verabreichen.

Wie viel ist einzunehmen
Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Rivaroxaban Accord 15 mg zweimal am Tag innerhalb der ersten 3 Wochen. Zur Behandlung nach den ersten 3 Wochen ist die empfohlene Dosis eine Tablette Rivaroxaban Accord 20 mg einmal am Tag.
Diese Rivaroxaban Accord 15 mg und 20 mg Starterpackung ist nur für die ersten 4 Wochen der Behandlung bestimmt.
Nach Aufbrauchen dieser Packung wird die Behandlung mit Rivaroxaban Accord 20 mg einmal täglich entsprechend der Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt.
Falls Sie eine Nierenfunktionseinschränkung haben, kann Ihr Arzt entscheiden, die Dosis zur Behandlung nach den ersten 3 Wochen auf eine Tablette Rivaroxaban Accord 15 mg einmal am Tag zu verringern, wenn das Blutungsrisiko größer ist als das Risiko, erneut ein Blutgerinnsel zu entwickeln.

Wann ist Rivaroxaban Accord einzunehmen
Nehmen Sie die Tablette(n) täglich, bis der Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen. Versuchen Sie, die Tablette(n) jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen, damit Sie keine Einnahme vergessen.
Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Wenn Sie eine größere Menge von Rivaroxaban Accord eingenommen haben, als Sie sollten
Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie zu viele Rivaroxaban Accord Tabletten eingenommen haben. Die Einnahme von zu viel Rivaroxaban Accord erhöht das Blutungsrisiko.

Wenn Sie die Einnahme von Rivaroxaban Accord vergessen haben
- Wenn Sie eine 15 mg-Tablette zweimal am Tag einnehmen sollten und die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie die Dosis nach, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie nicht mehr als zwei 15 mg-Tabletten an einem Tag ein. Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, können Sie zwei 15 mg-Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen, um so insgesamt zwei Tabletten (30 mg) am Tag eingenommen zu haben. Am folgenden Tag sollten Sie mit der normalen Einnahme von einer 15 mg-Tablette zweimal täglich fortfahren.

- Wenn Sie eine 20 mg-Tablette einmal am Tag einnehmen sollten und die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie die Dosis nach, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie nicht mehr als eine Tablette an einem Tag ein, um die vergessene Einnahme nachzuholen. Nehmen Sie die nächste Tablette am folgenden Tag ein und fahren Sie mit der normalen Einnahme von einer Tablette einmal täglich fort.

Wenn Sie die Einnahme von Rivaroxaban Accord abbrechen
Beenden Sie die Einnahme von Rivaroxaban Accord nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt, da mit Rivaroxaban Accord schwerwiegende Erkrankungen behandelt beziehungsweise verhindert werden können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe, die die Bildung von Blutgerinnseln verringern, kann Rivaroxaban Accord eine Blutung verursachen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Sehr starke Blutungen können zu einem plötzlichen Abfall des Blutdrucks (Schock) führen. In einigen Fällen kann es sein, dass die Blutung nicht sichtbar ist.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, **wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:**

- **Anzeichen einer Blutung**
  - Blutungen ins das Gehirn oder innerhalb des Schädels (Symptome können Kopfschmerzen, einseitige Schwäche, Erbrechen, Krampfanfälle, vermindertes Bewusstsein und Nackensteifigkeit sein. Dies ist ein schwerer medizinischer Notfall. Suchen Sie sofort einen Arzt auf!)
  - lang anhaltende oder sehr starke Blutung
  - außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie enger überwacht werden müssen oder ob die Behandlung geändert werden muss.

- **Anzeichen einer schweren Hautreaktion**
  - sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse).
  - eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, Auffälligkeiten des Blutbilds und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom).

Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen).

- **Anzeichen einer schweren allergischen**
  - Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken, Nesselsucht und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks.

Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Verminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen, was eine blasse Haut und Schwächegefühl oder Atemlosigkeit verursachen kann
- Magen- oder Darmblutungen, Blutungen im Urogenitalbereich (einschließlich Blut im Urin und starke Monatsblutung), Nasenbluten, Zahnfleischbluten
- Blutung in ein Auge (einschl. Blutung in die Bindehaut)
- Blutung in ein Gewebe oder eine Körperhöhle (Blutergüsse, blaue Flecken)
- Bluthusten
- Blutungen aus oder unter der Haut
- Blutung nach einer Operation
- Sickern von Blut oder Sekret aus der Operationswunde
- Schwellung von Gliedmaßen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Nierenfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar

werden)
- Fieber
- Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- niedriger Blutdruck (Symptome können Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen sein)
- verminderte Leistungsfähigkeit (Schwäche, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautausschlag, Hautjucken
- Bluttests können erhöhte Werte für einige Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutung in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (siehe oben, Anzeichen einer Blutung)
- Blutung in ein Gelenk, was zu Schmerzen und Schwellungen führt
- Thrombozytopenie (zu geringe Anzahl Blutplättchen; Blutplättchen sind Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)
- allergische Reaktionen, einschließlich allergischer Hautreaktionen
- Leberfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Bluttests können erhöhte Werte für Bilirubin, einige Enzyme der Bauchspeicheldrüse oder Leber sowie der Anzahl an Blutplättchen zeigen
- Ohnmacht
- Unwohlsein
- erhöhte Herzfrequenz
- Mundtrockenheit
- Nesselsucht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutung in einen Muskel
- Cholestase (verminderter Gallenfluss), Hepatitis einschließlich hepatozelluläre Schädigung (Leberentzündung einschließlich Leberschädigung)
- Gelbfärbung von Haut und Auge (Gelbsucht)
- örtlich begrenzte Schwellungen
- als Komplikation einer Herzuntersuchung, bei der ein Katheter in Ihre Beinarterie eingesetzt wurde, kann es zu einer Ansammlung von Blut (Hämatom) in der Leistengegend kommen (Pseudoaneurysma)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- Ansammlung von eosinophilen Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die eine Entzündung in der Lunge verursachen (eosinophile Pneumonie).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie)
- erhöhter Druck in den Bein- oder Armmuskeln nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Empfindungsstörungen, Gefühllosigkeit oder Lähmung führt (Kompartmentsyndrom nach einer Blutung)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rivaroxaban Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und jeder Blisterpackung nach „verwendbar bis:“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rivaroxaban Accord enthält
- Der Wirkstoff ist Rivaroxaban. Jede Tablette enthält 15 mg bzw. 20 mg Rivaroxaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E468)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572)

Filmüberzug
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominale Viskosität 5,1 mPa.S) (E664)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

Wie Rivaroxaban Accord aussieht und Inhalt der Packung
Rivaroxaban Accord 15 mg-Filmtabletten sind rote, runde, bikonvexe Filmtabletten von ca. 5,00 mm Durchmesser und mit Prägung „IL“ auf der einen Seite und „2“ auf der anderen Seite.

Rivaroxaban Accord 20 mg-Filmtabletten sind dunkelrote, runde, bikonvexe Filmtabletten von ca. 6 mm Durchmesser und mit Prägung „IL3“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Starterpackung für die ersten 4 Wochen: jede Packung mit 49 Filmtabletten für die ersten 4 Wochen der Behandlung enthält: 42 Filmtabletten mit je 15 mg Rivaroxaban und 7 Filmtabletten mit je 20 mg Rivaroxaban in einem Wallet.

Pharmazeutischer Unternehmer
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Hersteller

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526 KV Utrecht,
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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