

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Svariya 10 mg Schmelztablette

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette 10 mg Rivaroxaban.

Hilfsstoff mit bekannter Wirkung

Jede Schmelztablette 0,125 mg -Macrogolglycerolhydroxystearat , siehe Abschnitt 4.4.

Die vollständige Liste der Hilfsstoffe finden Sie in Abschnitt 6.1.

lmt

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Hellrote, rechteckige, im Mund zergehende dünne Folie Jede Folie ist ca. 20 x 28 mm **groß** und **0,080 mm dick**

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Therapeutische Indikationen

Prävention venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen.

Behandlung von tiefer Venenthrombose (DVT) und Lungenembolie (PE) sowie Prävention von wiederkehrender DVT und PE bei Erwachsenen. (Siehe Abschnitt 4.4 für hämodynamisch instabile PE-Patienten.)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prävention von VTE bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg Rivaroxaban einmal täglich oral. Die Anfangsdosis sollte 6 bis 10 Stunden nach der Operation eingenommen werden, sofern die Hämostase hergestellt ist.

Die Dauer der Behandlung hängt vom individuellen Risiko des Patienten für venöse Thromboembolien ab, das durch die Art der orthopädischen Operation bestimmt wird.

- Bei Patienten, die sich einer größeren Hüftoperation unterziehen, wird eine Behandlungsdauer von 5 Wochen empfohlen.
- Für Patienten, die sich einer größeren Knieoperation unterziehen, wird eine Behandlungsdauer von 2 Wochen empfohlen.

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

Behandlung von TVT, Behandlung von Lungenembolie und Vorbeugung von wiederkehrender TVT und Lungenembolie

Die empfohlene Dosis für die Erstbehandlung einer akuten TVT oder Lungenembolie beträgt 15 mg zweimal täglich während der ersten drei Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich zur Fortsetzung der Behandlung und zur Vorbeugung von wiederkehrender TVT und Lungenembolie.

Bei Patienten mit TVT oder Lungenembolie, die durch schwerwiegende vorübergehende Risikofaktoren (z. B. kürzlich durchgeführte größere Operation oder Trauma) ausgelöst wurden, sollte eine kurze Therapiedauer (mindestens 3 Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit ausgelöster TVT oder Lungenembolie, die nicht mit schwerwiegenden vorübergehenden Risikofaktoren in Zusammenhang stehen, mit nicht ausgelöster TVT oder Lungenembolie oder mit wiederkehrender TVT oder Lungenembolie in der Anamnese sollte eine längere Therapiedauer in Betracht gezogen werden.

Wenn eine verlängerte Prävention von wiederkehrenden TVT und Lungenembolien angezeigt ist (nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie wegen TVT oder Lungenembolie), beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Bei Patienten, bei denen das Risiko einer wiederkehrenden TVT oder Lungenembolie als hoch eingeschätzt wird, z. B. bei Patienten mit komplizierten Begleiterkrankungen oder bei Patienten, bei denen unter einer verlängerten Prävention mit Svariya 10 mg einmal täglich eine wiederkehrende TVT oder Lungenembolie aufgetreten ist, sollte eine Dosis von Svariya 20 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden.

Die Dauer der Therapie und die Dosisfindung sollten nach sorgfältiger Abwägung des Behandlungsnutzens gegenüber dem Blutungsrisiko individuell festgelegt werden (siehe Abschnitt 4.4).

	Zeitraum	Dosierungsschema	Gesamt-Tagesdosis
Behandlung und Prävention von wiederkehrenden TVT und Lungenembolien	Tag 1–21	15 mg zweimal täglich	30
	Ab Tag 22	20 mg einmal täglich	20 mg
Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie	Nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie wegen TVT oder Lungenembolie	10 mg einmal täglich oder 20 mg einmal täglich	10 mg oder 20 mg

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

Wenn während der einmal täglichen Behandlungsphase eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Svariya sofort einnehmen und am nächsten Tag mit der empfohlenen einmal täglichen Einnahme fortfahren. Die Dosis sollte nicht innerhalb desselben Tages verdoppelt werden, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

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

Bei Patienten, die wegen TVT, Lungenembolie und zur Vorbeugung von Rezidiven behandelt werden, sollte die VKA-Behandlung abgebrochen und die Behandlung mit Svariya sollte begonnen werden, sobald der INR-Wert $\leq 2,5$ ist.

Bei der Umstellung von Patienten von VKA auf Svariya werden die INR-Werte (International Normalised Ratio) nach der Einnahme von Svariya fälschlicherweise erhöht angezeigt. Der INR-Wert ist zur Messung der gerinnungshemmenden Wirkung von Svariya nicht geeignet und sollte daher nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Während der Umstellung von Svariya auf VKA besteht die Möglichkeit einer unzureichenden Antikoagulation. Während der Umstellung auf ein anderes Antikoagulans sollte eine kontinuierliche ausreichende Antikoagulation sichergestellt werden. Es ist zu beachten, dass Svariya zu einem erhöhten INR-Wert beitragen kann.

Bei Patienten, die von Svariya auf VKA umgestellt werden, sollte VKA gleichzeitig verabreicht werden, bis der INR-Wert $\geq 2,0$ ist. In den ersten beiden Tagen der Umstellungsphase sollte die Standard-Anfangsdosis von VKA verwendet werden, gefolgt von einer VKA-Dosierung gemäß den INR-Testergebnissen. Während Patienten sowohl Svariya als auch VKA einnehmen, sollte der INR-Wert frühestens 24 Stunden nach der vorherigen Dosis, jedoch vor der nächsten Dosis Svariya gemessen werden. Nach Absetzen von Svariya kann der INR-Test mindestens 24 Stunden nach der letzten Dosis zuverlässig durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Umstellung von parenteralen Antikoagulanzen auf Svariya

Bei Patienten, die derzeit ein parenterales Antikoagulans erhalten, ist das parenterale Antikoagulans abzusetzen und Svariya 0 bis 2 Stunden vor dem Zeitpunkt der nächsten geplanten Verabreichung des parenteralen Arzneimittels (z. B. niedermolekulare Heparine) oder zum Zeitpunkt des Absetzens eines kontinuierlich verabreichten parenteralen Arzneimittels (z. B. intravenöses unfractioniertes Heparin) zu beginnen.

Umstellung von Svariya auf parenterale Antikoagulanzen

Verabreichen Sie die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans zu dem Zeitpunkt, zu dem die nächste Dosis Svariya eingenommen worden wäre.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Begrenzte klinische Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) deuten darauf hin, dass die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen signifikant erhöht sind. Daher ist Svariya 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 Prävention von VTE bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen, ist bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
- Zur Behandlung von TVT, zur Behandlung von Lungenembolie und zur Vorbeugung von wiederkehrenden TVT und Lungenembolien ist bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) keine Dosisanpassung gegenüber der empfohlenen Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) oder schwerer (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung: Die Patienten sollten in den ersten 3 Wochen zweimal täglich mit 15 mg behandelt werden. Danach, wenn die empfohlene Dosis 20 mg einmal täglich beträgt, sollte eine Reduzierung der Dosis von 20 mg einmal täglich auf 15 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden, wenn das bewertete Blutungsrisiko des Patienten das Risiko einer wiederkehrenden TVT und Lungenembolie überwiegt. Die Empfehlung zur Anwendung von 15 mg basiert auf pharmakokinetischen Modellen und wurde in diesem klinischen Setting nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Wenn die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich beträgt, ist keine Dosisanpassung gegenüber der empfohlenen Dosis erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Svariya ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko einhergehen, einschließlich Patienten mit Leberzirrhose der Klassen B und C nach Child-Pugh (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2)

Körpergewicht

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2)

Geschlecht

Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Svariya 10 mg Schmelztabletten bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird Svariya 10 mg Schmelztabletten nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

Svariya 10 mg Schmelztabletten sind zum Einnehmen bestimmt und können mit oder ohne Nahrung sowie mit oder ohne Wasser eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tablette sollte sich im Mund des Patienten auflösen, bevor sie mit Speichel geschluckt wird.

- a) Um den Beutel zu öffnen, muss er mit der kürzeren Seite nach oben gehalten werden, die mit einem Pfeil markiert ist.
- b) Der Beutel muss dann durch vorsichtiges Auseinanderziehen beider Teile an der Pfeilmarkierung geöffnet werden. Jeder Teil sollte zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten werden, wobei für jeden Teil eine Hand verwendet wird.
- c) Beide Teile des Beutels müssen in entgegengesetzte Richtungen aufgerissen werden, bis sie vollständig voneinander getrennt sind. Die Schmelztablette liegt dann frei und befindet sich auf einer der Beutelhälften.
- d) Die Schmelztablette muss mit trockenen Fingern aus dem Beutel genommen und direkt auf die Zunge gelegt werden. Der Mund des Patienten sollte leer sein. Die Schmelztablette sollte sofort nach dem Öffnen des Beutels eingenommen werden.

Wichtig: Die Schmelztablette darf nicht mit nassen Händen angefasst werden.

4.3 Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten Hilfsstoffe.

Aktive klinisch signifikante Blutungen.

Läsionen oder Erkrankungen, die als signifikantes Risiko für schwere Blutungen angesehen werden. Dazu können aktuelle oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, das Vorliegen von malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder

Wirbelsäulenverletzungen, kürzlich durchgeführte Hirn-, Wirbelsäulen- oder Augenoperationen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Malformationen, vaskuläre Aneurysmen oder schwere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien gehören.

Begleitende Behandlung mit anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractioniertem Heparin (UFH), niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin, Dalteparin usw.), Heparinderivaten (Fondaparinux usw.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Apixaban usw.), außer unter bestimmten Umständen beim Wechsel der Antikoagulantientherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen verabreicht wird, die zur Aufrechterhaltung eines offenen zentralvenösen oder arteriellen Katheters erforderlich sind (siehe Abschnitt 4.5).

Lebererkrankungen in Verbindung mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit Leberzirrhose der Stadien B und C nach Child-Pugh (siehe Abschnitt 5.2).

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der gesamten Behandlungsdauer wird eine klinische Überwachung gemäß der Antikoagulationspraxis empfohlen.

Blutungsrisiko

Wie bei anderen Antikoagulanzen sind Patienten, die Svariya einnehmen, sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen zu überwachen. Bei Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für h e Blutungen wird eine vorsichtige Anwendung empfohlen. Bei Auftreten schwerer Blutungen sollte die Gabe von Svariya abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.9).

In klinischen Studien traten während einer Langzeitbehandlung mit Rivaroxaban im Vergleich zur Behandlung mit VKA häufiger Schleimhautblutungen (d. h. Epistaxis, Zahnfleischbluten, Magen-Darm-Blutungen, Blutungen im Urogenitalbereich, einschließlich abnormaler vaginaler Blutungen oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie auf. Daher können zusätzlich zu einer angemessenen klinischen Überwachung Laboruntersuchungen des Hämoglobins/Hämatokrits sinnvoll sein, um okkulte Blutungen zu erkennen und die klinische Relevanz offener Blutungen zu quantifizieren, sofern dies als angemessen erachtet wird.

Mehrere Untergruppen von Patienten, die im Folgenden näher beschrieben werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Diese Patienten sind nach Beginn der Behandlung sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Blutungskomplikationen und Anämie zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die Svariya zur VTE-Prävention nach einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation erhalten, kann dies durch regelmäßige körperliche Untersuchungen der Patienten, genaue Beobachtung der Drainage der Operationswunde und regelmäßige Hämoglobinmessungen erfolgen. Jeder unerklärliche Abfall des Hämoglobins oder des Blutdrucks sollte zu einer Suche nach einer Blutungsstelle führen.

Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine routinemäßige Überwachung der Exposition erfordert, kann die Messung der Rivaroxaban-Spiegel mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa-Assay in Ausnahmefällen nützlich sein, in denen die Kenntnis der Rivaroxaban-Exposition zur klinischen Entscheidungsfindung beitragen kann, z. B. bei Überdosierung und Notfalloperationen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) können die Rivaroxaban-Plasmaspiegel signifikant erhöht sein (im Durchschnitt um das 1,6-Fache), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.

Svariya ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird die Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min), die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen erhöhen, ist Svariya mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Anwendung von Svariya wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) oder HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir) erhalten. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp und können daher die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen in einem klinisch relevanten Ausmaß (im Durchschnitt um das 2,6-Fache) erhöhen, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Hämostase beeinflussen, wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Acetylsalicylsäure (ASS) und Thrombozytenaggregationshemmer oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs). Bei Patienten mit einem Risiko für ulzerative gastrointestinale Erkrankungen kann eine geeignete prophylaktische Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Andere hämorrhagische Risikofaktoren

Wie andere Antithrombotika wird Rivaroxaban nicht für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko empfohlen, wie z. B.:

- angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen
- unkontrollierte schwere arterielle Hypertonie
- andere gastrointestinale Erkrankungen ohne aktive Ulzerationen, die zu Blutungskomplikationen führen können (z. B. entzündliche Darmerkrankungen, Ösophagitis, Gastritis und gastroösophageale Refluxkrankheit)
- vaskuläre Retinopathie
- Bronchiektasie oder pulmonale Blutungen in der Anamnese

Krebspatienten

Patienten mit malignen Erkrankungen können gleichzeitig einem höheren Risiko für Blutungen und Thrombosen ausgesetzt sein. Der individuelle Nutzen einer antithrombotischen Behandlung sollte bei Patienten mit aktivem Krebs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, der antineoplastischen Therapie und dem Krankheitsstadium gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Tumoren im Magen-Darm-Trakt oder im Urogenitaltrakt wurden mit einem erhöhten Blutungsrisiko während der Behandlung mit Rivaroxaban in Verbindung gebracht.

Bei Patienten mit malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko ist die Anwendung von Rivaroxaban kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Herzklappenprothesen

Rivaroxaban sollte nicht zur Thromboseprophylaxe bei Patienten angewendet werden, die sich kürzlich einer transkatheteralen Aortenklappenersatzoperation (TAVR) unterzogen haben. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban wurde bei Patienten mit Herzklappenprothesen nicht untersucht; daher liegen keine Daten vor, die belegen, dass Rivaroxaban bei dieser Patientengruppe eine ausreichende Antikoagulation bewirkt. Die Behandlung mit Svariya wird für diese Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom

Direkt wirkende orale Antikoagulanzen (DOAK), einschließlich Rivaroxaban, werden nicht für Patienten mit Thrombose in der Vorgeschichte empfohlen, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom diagnostiziert wurde. Insbesondere bei Patienten, die dreifach positiv sind (für Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper) könnte die Behandlung mit DOAK im Vergleich zur Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einer erhöhten Rate wiederkehrender thrombotischer Ereignisse verbunden sein.

Hüftfraktur-Operation

Rivaroxaban wurde in interventionellen klinischen Studien bei Patienten, die sich einer Hüftfraktur-Operation unterzogen, nicht auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht.

Hämodynamisch instabile PE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder eine Lungenembolektomie benötigen

Svariya wird nicht als Alternative zu unfractioniertem Heparin bei Patienten mit Lungenembolie empfohlen, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder Lungenembolektomie erhalten könnten, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban in diesen klinischen Situationen nicht nachgewiesen wurde.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder Punktion

Bei Anwendung einer neuraxialen Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) oder einer spinalen/epiduralen Punktion besteht bei Patienten, die zur Vorbeugung thromboembolischer Komplikationen mit Antithrombotika behandelt werden, das Risiko der Entwicklung eines epiduralen oder spinalen Hämatoms, das zu einer langfristigen oder dauerhaften Lähmung führen kann. Das Risiko für diese Ereignisse kann durch die postoperative Verwendung von epiduralen Verweilkathetern oder die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, erhöht sein. Das Risiko kann auch durch traumatische oder wiederholte epidurale oder spinale Punktionen erhöht sein. Die Patienten sind häufig auf Anzeichen und Symptome einer neurologischen Beeinträchtigung (z. B. Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Beinen, Darm- oder Blasenfunktionsstörungen) zu überwachen. Bei Feststellung einer neurologischen Beeinträchtigung sind eine dringende Diagnose und Behandlung erforderlich. Vor einer neuraxialen Intervention sollte der Arzt den potenziellen Nutzen gegenüber dem Risiko bei antikoagulierten Patienten oder bei Patienten, die zur Thromboseprophylaxe antikoaguliert werden sollen, abwägen.

Um das potenzielle Blutungsrisiko im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuraxialer (epiduraler/spinaler) Anästhesie oder Spinalpunktion zu verringern, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Die Platzierung oder Entfernung eines Epiduralkatheters oder die Lumbalpunktion sollte am besten durchgeführt werden, wenn die gerinnungshemmende Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird (siehe Abschnitt 5.2).

Nach der letzten Verabreichung von Rivaroxaban sollten mindestens 18 Stunden verstreichen, bevor ein Epiduralkatheter entfernt wird. Nach der Entfernung des Katheters sollten mindestens 6 Stunden verstreichen, bevor die nächste Dosis Rivaroxaban verabreicht wird.

Bei einer traumatischen Punktion ist die Verabreichung von Rivaroxaban um 24 Stunden zu verzögern.

Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Eingriffen und chirurgischen Eingriffen, mit Ausnahme von elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen

Wenn ein invasiver Eingriff oder chirurgischer Eingriff erforderlich ist, sollte Svariya 10 mg nach Möglichkeit und nach klinischer Beurteilung durch den Arzt mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden.

Wenn der Eingriff nicht verschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegen die Dringlichkeit des Eingriffs abgewogen werden.

Svariya sollte so bald wie möglich nach dem invasiven Eingriff oder chirurgischen Eingriff wieder aufgenommen werden, sofern die klinische Situation dies zulässt und eine ausreichende Hämostase nach Feststellung des behandelnden Arztes erreicht wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Mit zunehmendem Alter kann das Blutungsrisiko steigen (siehe Abschnitt 5.2).

Dermatologische Reaktionen

Im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Rivaroxaban schwerwiegende Hautreaktionen, darunter Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und DRESS-Syndrom, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für diese Reaktionen scheint bei Patienten zu Beginn der Therapie am höchsten zu sein: In den meisten Fällen tritt die Reaktion innerhalb der ersten Wochen der Behandlung auf. Rivaroxaban sollte beim ersten Auftreten eines schweren Hautausschlags (z. B. sich ausbreitend, intensiv und/oder mit Blasenbildung) oder bei anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit in Verbindung mit Schleimhautläsionen abgesetzt werden.

Informationen zu den Hilfsstoffen

Macrogolglycerolhydroxystearat kann Magenbeschwerden und Durchfall verursachen.

Dieses Arzneimittel Schmelztablette weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosierungseinheit, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4- und P-gp-Hemmer

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

Wirkstoffe, die nur einen der Eliminationswege von Rivaroxaban, entweder CYP3A4 oder P-gp, stark hemmen, dürften die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen in geringerem Maße erhöhen.

Clarithromycin (500 mg zweimal täglich), das als starker CYP3A4-Hemmer und moderater P-gp-Hemmer gilt, führte beispielsweise zu einem 1,5-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,4-fachen Anstieg der C_(max). Die Wechselwirkung mit Clarithromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich nicht klinisch relevant, kann jedoch bei Hochrisikopatienten potenziell signifikant sein. (Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: siehe Abschnitt 4.4).

Erythromycin (500 mg dreimal täglich), das CYP3A4 und P-gp moderat hemmt, führte zu einer 1,3-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und C_{max}. Die Wechselwirkung mit Erythromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich nicht klinisch relevant, kann jedoch bei Hochrisikopatienten potenziell signifikant sein.

Bei Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung führte Erythromycin (500 mg dreimal täglich) zu einem 1,8-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,6-fachen Anstieg der C_{max} im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion. Bei Probanden mit mäßiger Nierenfunktionsstörung führte Erythromycin zu einem 2,0-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,6-fachen Anstieg der C_(max) im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion. Die Wirkung von Erythromycin addiert sich zu der der Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

Fluconazol (400 mg einmal täglich), das als moderater CYP3A4-Hemmer gilt, führte zu einem 1,4-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,3-fachen Anstieg der mittleren C_{max} . Die Wechselwirkung mit Fluconazol ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich nicht klinisch relevant, kann jedoch bei Hochrisikopatienten potenziell signifikant sein. (Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung: siehe Abschnitt 4.4).

Angesichts der begrenzten verfügbaren klinischen Daten zu Dronedarone sollte die gleichzeitige Anwendung mit Rivaroxaban vermieden werden.

Antikoagulanzen

Nach kombinierter Verabreichung von Enoxaparin (40 mg Einzeldosis) mit Rivaroxaban (10 mg Einzeldosis) wurde eine additive Wirkung auf die Anti-Faktor-Xa-Aktivität beobachtet, ohne dass zusätzliche Auswirkungen auf die Gerinnungstests (PT, aPTT) festgestellt wurden. Enoxaparin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rivaroxaban.

Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos ist Vorsicht geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit anderen Antikoagulanzen behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

NSAIDs/Thrombozytenaggregationshemmer

Nach gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban (15 mg) und 500 mg Naproxen wurde keine klinisch relevante Verlängerung der Blutungszeit beobachtet. Dennoch kann es bei einzelnen Patienten zu einer stärkeren pharmakodynamischen Reaktion kommen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban und 500 mg Acetylsalicylsäure wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet.

Clopidogrel (300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg Erhaltungsdosis) zeigte keine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Rivaroxaban (15 mg), jedoch wurde bei einer Untergruppe von Patienten eine relevante Verlängerung der Blutungszeit beobachtet, die nicht mit der Thrombozytenaggregation, dem P-Selektin- oder dem GPIIb/IIIa-Rezeptorspiegel korrelierte.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit NSAIDs (einschließlich Acetylsalicylsäure) und Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

SSRIs/SNRIs

Wie bei anderen Antikoagulanzen besteht möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten, die gleichzeitig SSRIs oder SNRIs einnehmen, da diese nachweislich auf die Thrombozyten wirken.

Bei gleichzeitiger Anwendung im Rahmen des klinischen Programms mit Rivaroxaban wurden in allen Behandlungsgruppen numerisch höhere Raten schwerer oder nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen beobachtet.

Warfarin

Bei der 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) erhöhten die Prothrombinzeit/INR (Neoplastin) stärker als additiv (individuelle INR-Werte von bis zu 12 können beobachtet werden), während die Auswirkungen auf die aPTT, die Hemmung der Faktor-Xa-Aktivität und das endogene Thrombinpotenzial additiv waren.

Wenn die pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban während der Umstellungsphase getestet werden sollen, können die Anti-Faktor-Xa-Aktivität, PiCT und Heptest verwendet werden, da diese Tests nicht durch Warfarin beeinflusst wurden. Am vierten Tag nach der letzten Warfarin-Dosis spiegelten alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor-Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban wider.

Wenn die pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin während der Umstellungsphase getestet werden sollen, kann die INR-Messung bei der C_{Trough} -Konzentration von Rivaroxaban (24 Stunden nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban) verwendet werden, da dieser Test zu diesem Zeitpunkt nur minimal durch Rivaroxaban beeinflusst wird.

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Rivaroxaban mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einer Verringerung der mittleren Rivaroxaban-AUC um etwa 50 % und einer parallelen Verringerung seiner pharmakodynamischen Wirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban mit anderen starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) kann ebenfalls zu einer Verringerung der Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen führen. Daher sollte die gleichzeitige Verabreichung starker CYP3A4-Induktoren vermieden werden, es sei denn, der Patient wird engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose überwacht.

Andere Begleittherapien

Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban mit Midazolam (Substrat von CYP3A4), Digoxin (Substrat von P-gp), Atorvastatin (Substrat von CYP3A4 und P-gp) oder Omeprazol (Protonenpumpeninhibitor) wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Rivaroxaban hemmt oder induziert keine wichtigen CYP-Isoformen wie CYP3A4.

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen 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 Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei Schwangeren wurde nicht nachgewiesen. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der potenziellen Reproduktionstoxizität, des intrinsischen Blutungsrisikos und der Nachweise, dass Rivaroxaban die Plazenta passiert, ist Svariya während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Rivaroxaban eine Schwangerschaft vermeiden.

Stillzeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei stillenden Frauen wurde nicht nachgewiesen. Daten aus Tierversuchen deuten darauf hin, dass Rivaroxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Svariya während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es muss entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Therapie abgebrochen/unterlassen werden soll.

Fruchtbarkeit

Es wurden keine spezifischen Studien mit Rivaroxaban beim Menschen durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Fertilität zu bewerten. In einer Studie zur männlichen und weiblichen Fertilität bei Ratten wurden keine Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Svariya hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden Nebenwirkungen wie Synkope (Häufigkeit: gelegentlich) und Schwindel (Häufigkeit: häufig) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, sollten keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Rivaroxaban wurde in dreizehn zulassungsrelevanten 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- und zwei Phase-III-Studien mit Rivaroxaban behandelt.

Tabelle 1: Anzahl der untersuchten Patienten, tägliche Gesamtdosis und maximale Behandlungsdauer in Phase-III-Studien bei Erwachsenen und Kindern

Indikation	Anzahl der Patienten*	Gesamt-Tagesdosis	Maximale Behandlungsdauer
Prävention venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation	6.097	10 mg	39 Tage
Prävention von VTE bei medizinisch erkrankten Patienten	3.997	10 mg	39 Tage
Behandlung von tiefer Venenthrombose (DVT), Lungenembolie (PE) und Prävention von 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 und Prävention eines erneuten Auftretens von VTE bei termingeborenen Neugeborenen und Kindern unter 18 Jahren nach Beginn einer Standard-Antikoagulanzen-therapie	329	Körpergewichtsangepasste Dosis, um eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen zu erreichen, die wegen einer TVT mit 20 mg Rivaroxaban einmal täglich	12 Monate
Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern	7.750	20 mg	41 Monate
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem ACS	10.225	5 mg bzw. 10 mg, gemeinsam verabreicht mit entweder ASS oder ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin	31 Monate
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit CAD/PAD	18.244	5 mg in Kombination mit ASS oder 10 mg allein	47
	3.256	5 mg in Kombination mit ASA	42 Monate

* Patienten, die mindestens einer Dosis Rivaroxaban ausgesetzt waren

** Aus der VOYAGER PAD-Studie

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Rivaroxaban erhielten, waren Blutungen (siehe Abschnitt 4.4. und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten) (Tabelle 2). Die am häufigsten berichteten Blutungen waren Epistaxis (4,5 %) und Blutungen im Magen-Darm-Trakt (3,8 %).

Tabelle 2: Häufigkeit von Blutungen* und Anämie bei Patienten, die in den abgeschlossenen Phase-III-Studien bei Erwachsenen und Kindern Rivaroxaban erhielten

Indikation	Jegliche Blutung	Anämie
Prävention venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen	6,8 % der Patienten	5,9 % der Patienten
Prävention venöser Thromboembolien bei medizinisch erkrankten Patienten	12,6 % der Patienten	2,1 % der Patienten
Behandlung von TVT, Lungenembolie und Prävention Rezidivrate	23 % der Patienten	1,6 % der Patienten
Behandlung von VTE und Prävention von VTE-Rezidiven bei termingeborenen Neugeborenen und Kindern unter 18 Jahren nach Beginn einer Standard-Antikoagulationstherapie	39,5 % der Patienten	4,6 % der Patienten
Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern	28 pro 100 Patientenjahre	2,5 pro 100 Patientenjahre
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem ACS	22 pro 100 Patienten Jahre	1,4 pro 100 Patienten Jahre
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit KHK/PAD	6,7 pro 100 Patientenjahre	0,15 pro 100 Patientenjahre**
	8,38 pro 100 Patientenjahre #	0,74 pro 100 Patientenjahre*** #

* Bei allen Rivaroxaban-Studien werden alle Blutungsereignisse erfasst, gemeldet und bewertet.

** In der COMPASS-Studie ist die Häufigkeit von Anämien gering, da ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewendet wurde.

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

Aus der VOYAGER PAD-Studie

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten unter Rivaroxaban berichteten Nebenwirkungen ist in Tabelle 3 nach Systemorganklassen (in MedDRA) und Häufigkeit zusammengefasst.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$)

häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

sehr selten ($< 1/10.000$)

nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

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

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Blut- und Lymphsystemstörungen				
Anämie (einschließlich entsprechender Laborparameter)	Thrombozytose (einschließlich erhöhter Thrombozytenzahl) ^A , Thrombozytopenie			
Störungen des Immunsystems				
	Allergische Reaktion, allergische Dermatitis, Angioödem und allergisches Ödem		Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock	
Störungen des Nervensystems				
Schwindel, Kopfschmerzen	Hirn- und intrakranielle Blutungen, Synkope			
Augenerkrankungen				
Augenblutung (einschließlich Bindehaut blutung)				
Herzstörungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatom				
Atemwegs-, Brustkorb- und Mediastinalerkrankungen				
Epistaxis, Hämoptyse			Eosinophile Pneumonie	
Magen-Darm-Erkrankungen				
Zahnfleischbluten, Blutungen im Magen-Darm-Trakt (einschließlich rektaler Blutungen), Magen-Darm- und Bauchschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung ^A , Durchfall, Erbrechen ^A	Mundtrockenheit			
Leber-Gallen-Erkrankungen				
Erhöhung der Transaminasen	Leberfunktionsstörung, erhöhte Bilirubinwerte, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut ^A , erhöhte GGT ^A	Gelbsucht, Anstieg des konjugierten Bilirubins (mit oder ohne gleichzeitigen Anstieg der ALT),		

		Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozellulärer Schädigung)		
Haut- und Unterhautgewebestörungen				
Pruritus (einschließlich seltener Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautausschlag, Ekchymose, kutane und subkutane Blutungen	Urtikaria		Stevens- Johnson- Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse, DRESS- Syndrom	
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes				
Schmerzen in den Extremitäten ^A	Hämarthrose	Muskelblutung		Kompartmentsyndrom infolge einer Blutung
Nieren- und Harnwegserkrankungen				
Blutungen im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie ^B), Nierenfunktionsstörungen (einschließlich erhöhter Kreatininwerte , erhöhter Harnstoff im Blut)				Nierenversagen/akutes Nierenversagen infolge einer Blutung, die zu einer Hypoperfusion führt, Antikoagulanzen- assoziierte Nephropathie
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle				
Fieber ^A , periphere Ödeme, verminderte allgemeine Kraft und Energie (einschließlich Müdigkeit und Asthenie)	Unwohlsein (einschließlich Malaise)	Lokalisierte Ödeme ^A		
Untersuchungen				
	Erhöhte LDH ^A , erhöhte Lipase ^A , erhöhte Amylase ^A			
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen				
Postoperative Blutungen (einschließlich postoperativer Anämie und Wundblutungen), Kontusion, Wundsekretion ^A		Vaskuläres Pseudoaneurysma ^C		

A: beobachtet bei der Prävention von VTE bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen

B: Beobachtet bei der Behandlung von TVT, Lungenembolie und zur Prävention von Rezidiven, die bei Frauen sehr häufig auftreten
< 55 Jahren

C: als selten bei der Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem ACS (nach perkutaner Koronarintervention) beobachtet

- * In ausgewählten Phase-III-Studien wurde ein vorab festgelegter selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewendet. Die Häufigkeit unerwünschter Reaktionen stieg nicht an, und nach der Analyse dieser Studien wurden keine neuen unerwünschten Arzneimittelwirkungen festgestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgrund seines pharmakologischen Wirkmechanismus kann die Anwendung von Rivaroxaban mit einem erhöhten Risiko für okkulte oder manifeste Blutungen aus beliebigen Geweben oder Organen verbunden sein, die zu einer posthemorrhagischen Anämie führen können. Die Anzeichen, Symptome und der Schweregrad (einschließlich tödlichem Ausgang) variieren je nach Lokalisation und Ausmaß der Blutung und/oder Anämie (siehe Abschnitt 4.9 „Behandlung von Blutungen“). In den klinischen Studien traten während einer Langzeitbehandlung mit Rivaroxaban im Vergleich zur Behandlung mit VKA häufiger Schleimhautblutungen (d. h. Epistaxis, Zahnfleischbluten, Magen-Darm-Blutungen, Blutungen im Urogenitalbereich, einschließlich abnormaler vaginaler Blutungen oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie auf. Daher können zusätzlich zu einer angemessenen klinischen Überwachung Laboruntersuchungen des Hämoglobins/Hämatokrits sinnvoll sein, um okkulte Blutungen zu erkennen und die klinische Relevanz offener Blutungen zu quantifizieren, sofern dies als angemessen erachtet wird. Das Blutungsrisiko kann bei bestimmten Patientengruppen erhöht sein, z. B. bei Patienten mit unkontrollierter schwerer arterieller Hypertonie und/oder bei gleichzeitiger Behandlung, die die Hämostase beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4 „Hämorrhagisches Risiko“). Die Menstruationsblutung kann verstärkt und/oder verlängert sein.

Hämorrhagische Komplikationen können sich in Form von Schwäche, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen oder unerklärlichen Schwellungen, Dyspnoe und unerklärlichem Schock äußern. In einigen Fällen wurden als Folge einer Anämie Symptome einer Herzischämie wie Brustschmerzen oder Angina pectoris beobachtet.

Bei Rivaroxaban wurden bekannte Komplikationen infolge schwerer Blutungen wie Kompartmentsyndrom und Nierenversagen aufgrund von Hypoperfusion oder antikoagulanzenbedingte Nephropathie berichtet. Daher ist bei der Beurteilung des Zustands jedes Patienten, der Antikoagulanzen erhält, die Möglichkeit einer Blutung zu berücksichtigen.

Meldung von vermuteten Nebenwirkungen

Die Meldung vermuteter Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige der Gesundheitsberufe werden gebeten, vermutete Nebenwirkungen über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem zu melden.

4.9 Überdosierung

Es wurden seltene Fälle von Überdosierungen mit bis zu 1.960 mg berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig auf Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt „Behandlung von Blutungen“). Aufgrund der begrenzten Resorption ist bei suprathérapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Deckeneffekt ohne weitere Erhöhung der durchschnittlichen Plasmaexposition zu erwarten.

Ein spezifisches Antidot (Andexanet alfa), das die pharmakodynamische Wirkung von Rivaroxaban antagonisiert, ist verfügbar (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Andexanet alfa).

Die Verwendung von Aktivkohle zur Verringerung der Resorption bei einer Überdosierung von Rivaroxaban kann in Betracht gezogen werden.

Behandlung von Blutungen

Sollte bei einem Patienten, der Rivaroxaban erhält, eine Blutungskomplikation auftreten, sollte die nächste Rivaroxaban-Gabe verzögert oder die Behandlung gegebenenfalls abgebrochen werden.

Rivaroxaban hat eine Halbwertszeit von etwa 5 bis 13 Stunden (siehe Abschnitt 5.2). Die Behandlung sollte entsprechend dem Schweregrad und dem Ort der Blutung individuell angepasst werden. Bei Bedarf kann eine geeignete symptomatische Behandlung erfolgen, z. B. mechanische Kompression (z. B. bei schwerer Epistaxis), chirurgische Blutstillung mit Blutungskontrollverfahren, Flüssigkeitsersatz und hämodynamische Unterstützung, Blutprodukte (gepackte rote Blutkörperchen oder frisch gefrorenes Plasma, je nach begleitender Anämie oder Koagulopathie) oder Thrombozyten.

Wenn die Blutung durch die oben genannten Maßnahmen nicht kontrolliert werden kann, sollte entweder ein spezifischer

Faktor-Xa-Inhibitor-Antagonisten (Andexanet alfa), der die pharmakodynamische Wirkung von Rivaroxaban antagonisiert, oder eines spezifischen Prokoagulans, wie Prothrombinkomplexkonzentrat (PCC), aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat (APCC) oder rekombinantes Faktor VIIa (r-FVIIa), in Betracht gezogen werden. Derzeit liegen jedoch nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung dieser Arzneimittel bei Patienten unter Rivaroxaban vor. Die Empfehlung basiert auch auf begrenzten nichtklinischen Daten. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Betracht gezogen und je nach Verbesserung der Blutung titriert werden. Je nach lokaler Verfügbarkeit sollte bei schweren Blutungen eine Konsultation eines Gerinnungsspezialisten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die gerinnungshemmende Wirkung von Rivaroxaban beeinflussen. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Tranexamsäure und keine Erfahrungen mit Aminocaprinsäure und Aprotinin bei Personen vor, die Rivaroxaban erhalten. Es gibt weder wissenschaftliche Belege für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Anwendung des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Personen, die Rivaroxaban erhalten. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotika, direkte Faktor-Xa-Hemmer, ATC-Code: B01AF01

Wirkmechanismus

Rivaroxaban ist ein hochselektiver direkter Faktor-Xa-Hemmer mit oraler Bioverfügbarkeit. Die Hemmung von

Faktor Xa unterbricht den intrinsischen und extrinsischen Weg der Blutgerinnungskaskade und hemmt sowohl die Thrombinbildung als auch die Thrombusentwicklung. Rivaroxaban hemmt nicht das Thrombin (aktivierter Faktor II) und es wurden keine Auswirkungen auf die Thrombozyten nachgewiesen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Menschen wurde eine dosisabhängige Hemmung der Faktor-Xa-Aktivität beobachtet. Die Prothrombinzeit (PT) wird durch Rivaroxaban in einer dosisabhängigen Weise beeinflusst, die in enger Korrelation zu den Plasmakonzentrationen steht (r-Wert gleich 0,98), wenn Neoplastin für den Assay verwendet wird. Andere Reagenzien würden zu anderen Ergebnissen führen. Die Auswertung der PT erfolgt in Sekunden, da der INR nur für Cumarine kalibriert und validiert ist und nicht für andere Antikoagulanzen verwendet werden kann. Bei Patienten, die sich einer größeren orthopädischen Operation unterzogen, lagen die 5/95-Perzentile für die PT (Neoplastin) 2 bis 4 Stunden nach Einnahme der Tablette (d. h. zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung) zwischen 13 und 25 Sekunden (Ausgangswerte vor der Operation 12 bis 15 Sekunden).

In einer klinisch-pharmakologischen Studie zur Umkehrung der Pharmakodynamik von Rivaroxaban bei gesunden erwachsenen Probanden (n = 22) wurden die Wirkungen von Einzeldosen (50 IE/kg) zweier verschiedener Arten von PCCs, einem 3-Faktor-PCC (Faktoren II, IX und X) und einem 4-Faktor-PCC (Faktoren II, VII, IX und X), untersucht. Das 3-Faktor-PCC reduzierte die mittleren

Neoplastin-PT-Werte innerhalb von 30 Minuten um etwa 1,0 Sekunde, verglichen mit einer Reduktion von etwa 3,5 Sekunden, die mit dem 4-Faktor-PCC beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu hatte das 3-Faktor-PCC eine stärkere und schnellere Gesamtwirkung auf die Umkehrung der Veränderungen der endogenen Thrombingenerierung als das 4-Faktor-PCC (siehe Abschnitt 4.9).

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der HepTest sind ebenfalls dosisabhängig verlängert; sie werden jedoch nicht zur Beurteilung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban empfohlen. Eine Überwachung der Gerinnungsparameter während der Behandlung mit Rivaroxaban ist in der klinischen Routine nicht erforderlich.

Bei klinischer Indikation können die Rivaroxaban-Spiegel jedoch mit kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa-Tests gemessen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Prävention von VTE bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen

Das klinische Programm zu Rivaroxaban wurde konzipiert, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban zur Prävention von VTE, d. h. proximaler und distaler tiefer Venenthrombose (DVT) und Lungenembolie (PE), bei Patienten zu belegen, die sich einer größeren orthopädischen Operation an den unteren Extremitäten unterziehen. Über 9.500 Patienten (7.050 bei einer Hüfttotalendoprothese und 2.531 bei einer Kniegelenkersatzoperation) wurden in kontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Phase-III-Studien, dem RECORD-Programm, untersucht.

Rivaroxaban 10 mg einmal täglich (od), das frühestens 6 Stunden nach der Operation verabreicht wurde, wurde mit Enoxaparin 40 mg einmal täglich verglichen, das 12 Stunden vor der Operation verabreicht wurde.

In allen drei Phase-III-Studien (siehe Tabelle 4) reduzierte Rivaroxaban die Rate der gesamten VTE (alle venographisch nachgewiesenen oder symptomatischen TVT, nicht tödliche Lungenembolien und Todesfälle) und der schweren VTE (proximale TVT, nicht tödliche Lungenembolien und VTE-bedingte Todesfälle), die vorab festgelegten primären und wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkte, signifikant. Darüber hinaus war in allen drei Studien die Rate symptomatischer VTE (symptomatische TVT, nicht tödliche Lungenembolie, VTE-bedingter Tod) bei den mit Rivaroxaban behandelten Patienten niedriger als bei den mit Enoxaparin behandelten Patienten.

Der primäre Sicherheitsendpunkt, schwere Blutungen, zeigte vergleichbare Raten für Patienten, die mit Rivaroxaban 10 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Enoxaparin 40 mg.

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Phase-III-Studien

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Studienpopulation	4.541 Patienten, die sich einer Hüfttotalendoprothese unterzogen haben			2.509 Patienten, die sich einer Hüfttotalendoprothese unterzogen haben			2.531 Patienten, die sich einer Kniegelenk-Totalendoprothese unterzogen haben		
Behandlungsdosis und -dauer nach der Operation	Rivaroxaban 10 mg einmal täglich 35 ± 4 Tage	Enoxaparin 40 mg einmal täglich 35 ± 4 Tage	p	Rivaroxaban 10 mg einmal täglich 35 ± 4 Tage	Enoxaparin 40 mg einmal täglich 12 ± 2 Tage	p	Rivaroxaban 10 mg einmal täglich 12 ± 2 Tage	Enoxaparin 40 mg einmal täglich 12 ± 2 Tage	p
Gesamt-VTE	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 %)	
Starke Blutungen	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Die Analyse der gepoolten Ergebnisse der Phase-III-Studien bestätigte die in den einzelnen Studien gewonnenen Daten hinsichtlich der Verringerung der Gesamt-VTE, der schweren VTE und der symptomatischen VTE unter Rivaroxaban 10 mg einmal täglich im Vergleich zu Enoxaparin 40 mg einmal täglich.

Zusätzlich zum Phase-III-Programm RECORD wurde eine nicht-interventionelle, offene Kohortenstudie (XAMOS) nach der Zulassung mit 17.413 Patienten durchgeführt, die sich einer größeren orthopädischen Operation an Hüfte oder Knie unterzogen, um Rivaroxaban mit anderen pharmakologischen Thromboseprophylaxen (Standardtherapie) unter realen Bedingungen zu vergleichen. Symptomatische VTE traten bei 57 (0,6 %) Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe (n = 8.778) und bei 88 (1,0 %) Patienten in der Standard-of-Care-Gruppe (n = 8.635; HR 0,63; 95 % CI 0,43–0,91) auf (Sicherheitspopulation). Schwere Blutungen traten bei 35 (0,4 %) bzw. 29 (0,3 %) Patienten in der Rivaroxaban- bzw. der Standardtherapie-Gruppe auf (HR 1,10; 95 % KI 0,67–1,80). Somit stimmten die Ergebnisse mit den Ergebnissen der zulassungsrelevanten randomisierten Studien überein.

Behandlung von TVT und Lungenembolie sowie Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie

Das klinische Programm zu Rivaroxaban wurde konzipiert, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei der Initial- und Weiterbehandlung von akuter TVT und Lungenembolie sowie bei der Prävention von Rezidiven nachzuweisen.

Über 12.800 Patienten wurden in vier randomisierten kontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension und Einstein Choice) untersucht. Zusätzlich wurde eine vordefinierte gepoolte Analyse der Studien Einstein DVT und Einstein PE durchgeführt. Die gesamte kombinierte Behandlungsdauer in allen Studien betrug bis zu 21 Monate.

In der Einstein-DVT-Studie wurden 3.449 Patienten mit akuter TVT hinsichtlich der Behandlung der TVT und der Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie untersucht (Patienten mit symptomatischer Lungenembolie wurden von dieser Studie ausgeschlossen). Die Behandlungsdauer betrug je nach klinischer Beurteilung des Prüfarztes 3, 6 oder 12 Monate.

Für die anfängliche 3-wöchige Behandlung der akuten TVT wurden zweimal täglich 15 mg Rivaroxaban verabreicht. Anschließend wurde einmal täglich 20 mg Rivaroxaban verabreicht.

In der Einstein-PE-Studie wurden 4.832 Patienten mit akuter Lungenembolie hinsichtlich der Behandlung der Lungenembolie und der Prävention einer erneuten TVT und Lungenembolie untersucht. Die Behandlungsdauer betrug je nach klinischer Beurteilung des Prüfarztes 3, 6 oder 12 Monate.

Zur Erstbehandlung der akuten Lungenembolie wurden drei Wochen lang zweimal täglich 15 mg Rivaroxaban verabreicht. Anschließend wurde einmal täglich 20 mg Rivaroxaban verabreicht.

Sowohl in der Einstein-DVT- als auch in der Einstein-PE-Studie bestand das Vergleichsbehandlungsschema aus einer mindestens 5-tägigen Gabe von Enoxaparin in Kombination mit einer Vitamin-K-Antagonisten-Behandlung, bis der PT/INR-Wert im therapeutischen Bereich ($\geq 2,0$) lag. Die Behandlung wurde mit einer dosisangepassten Vitamin-K-Antagonisten-Gabe fortgesetzt, um die PT/INR-Werte im therapeutischen Bereich von 2,0 bis 3,0 zu halten.

In der Einstein-Extension-Studie wurden 1.197 Patienten mit TVT oder Lungenembolie hinsichtlich der Prävention von rezidivierender TVT und Lungenembolie untersucht. Die Behandlungsdauer

betrug weitere 6 oder 12 Monate bei Patienten, die eine 6- bis 12-monatige Behandlung wegen venöser Thromboembolie abgeschlossen hatten, je nach klinischer Beurteilung des Prüfarztes. Rivaroxaban 20 mg einmal täglich wurde mit Placebo verglichen.

Einstein DVT, PE und Extension verwendeten dieselben vordefinierten primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die symptomatische rezidivierende VTE, definiert als die Kombination aus rezidivierender DVT () oder tödlicher oder nicht tödlicher PE. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als die Kombination aus rezidivierender DVT, nicht tödlicher PE und Gesamtmortalität.

In der Einstein Choice-Studie wurden 3.396 Patienten mit bestätigter symptomatischer TVT und/oder Lungenembolie, die eine 6- bis 12-monatige Antikoagulationstherapie abgeschlossen hatten, hinsichtlich der Prävention einer tödlichen Lungenembolie oder einer nicht tödlichen symptomatischen rezidivierenden TVT oder Lungenembolie untersucht. Patienten mit einer Indikation für eine fortgesetzte therapeutische Antikoagulation wurden von 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 war eine symptomatische rezidivierende VTE, definiert als eine Kombination aus rezidivierender TVT oder tödlicher oder nicht tödlicher Lungenembolie.

In der Einstein-DVT-Studie (siehe Tabelle 5) erwies sich Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts als nicht unterlegen gegenüber Enoxaparin/VKA ($p < 0,0001$ (Test auf Nichtunterlegenheit); Hazard Ratio (HR): 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (Test auf Überlegenheit)).

Der vorab festgelegte klinische Nettonutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungsereignisse) wurde mit einer HR von 0,67 ((95 % CI: 0,47–0,95), nominaler p-Wert $p = 0,027$) zugunsten von Rivaroxaban angegeben. Die INR-Werte lagen während der durchschnittlichen Behandlungsdauer von 189 Tagen zu 60,3 % im therapeutischen Bereich und in den Gruppen mit einer geplanten Behandlungsdauer von 3, 6 und 12 Monaten zu 55,4 %, 60,1 % bzw. 62,8 %. In der Enoxaparin/VKA-Gruppe gab es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Niveau der mittleren TTR (Zeit im Ziel-INR-Bereich von 2,0 – 3,0) in den gleich großen Tertilen und der Inzidenz der rezidivierenden VTE ($P=0,932$ für die Interaktion). Innerhalb des höchsten Tertils nach Zentrum betrug die HR für Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,69 (95 % CI: 0,35–1,35).

Die Inzidenzraten für den primären Sicherheitsendpunkt (schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutungsereignisse) sowie für den sekundären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungsereignisse) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Tabelle 5: Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse aus der Phase-III-Studie Einstein DVT

Studienpopulation	3.449 Patienten mit symptomatischer akuter tiefer Venenthrombose	
Behandlungsdosis und -dauer	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 Lungenembolie	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatische Lungenembolie und TVT	1 (0,1 %)	0
Tödliche Lungenembolie/Tod, bei dem eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Schwere oder klinisch relevante nicht	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)

schwere Blutungen		
Schwere Blutungen	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)
a)	Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, anschließend 20 mg einmal täglich	
b)	Enoxaparin für mindestens 5 Tage, überlappend mit und gefolgt von VKA	
*	p < 0,0001 (Nichtunterlegenheit gegenüber einem vorab festgelegten HR von 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (Überlegenheit)	

In der Einstein-PE-Studie (siehe Tabelle 6) erwies sich Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts als nicht unterlegen gegenüber Enoxaparin/VKA (p=0,0026 (Test auf Nichtunterlegenheit); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Der vorab festgelegte klinische Nettonutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungsereignisse) wurde mit einer HR von 0,849 (95 % KI: 0,633 – 1,139), nominaler p-Wert p = 0,275 angegeben. Die INR-Werte lagen während der durchschnittlichen Behandlungsdauer von 215 Tagen zu 63 % im therapeutischen Bereich und in den Gruppen mit einer geplanten Behandlungsdauer von 3, 6 und 12 Monaten zu 57 %, 62 % bzw. 65 %. In der Enoxaparin/VKA-Gruppe gab es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Niveau der mittleren TTR (Zeit im Ziel-INR-Bereich von 2,0 – 3,0) der Zentren in den gleich großen Tertilen und der Inzidenz der rezidivierenden VTE (p = 0,082 für die Interaktion). Innerhalb des höchsten Tertils nach Zentrum betrug die HR für Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277 – 1,484).

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

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus der Phase-III-Studie Einstein PE

Studienpopulation	4.832 Patienten mit akuter symptomatischer Lungenembolie	
Behandlungsdosis und -dauer	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 Lungenembolie	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatische Lungenembolie und tiefe Venenthrombose	0	2 (<0,1 %)
Tödliche Lungenembolie/Tod, bei dem eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Schwere Blutungen	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparin für mindestens 5 Tage, überlappend mit und gefolgt von VKA

* p < 0,0026 (Nichtunterlegenheit gegenüber einem vorab festgelegten HR von 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Es wurde eine vorab festgelegte gepoolte Analyse der Ergebnisse der Einstein-DVT- und Einstein-PE-Studien durchgeführt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus der gepoolten Analyse der Phase-III-Studien Einstein DVT und Einstein PE

Studienpopulation	8.281 Patienten mit akuter symptomatischer TVT oder Lungenembolie	
Behandlungsdosis und -dauer	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 Lungenembolie	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatische Lungenembolie und TVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Tödliche Lungenembolie/Tod bei Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Schwerwiegende oder klinisch relevante nicht-Schwere Blutungen	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Schwere Blutungen	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoxaparin für mindestens 5 Tage, überlappend mit und gefolgt von VKA

* $p < 0,0001$ (Nichtunterlegenheit gegenüber einem vorab festgelegten HR von 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Der vorab festgelegte klinische Nettonutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungsereignisse) der gepoolten Analyse wurde mit einem HR von 0,771 (95 % KI: 0,614 – 0,967), nominaler p-Wert $p = 0,0244$).

In der Einstein-Extension-Studie (siehe Tabelle 8) war Rivaroxaban hinsichtlich der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte dem Placebo überlegen. Beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungsereignisse) gab es eine numerisch höhere, jedoch nicht signifikante Inzidenzrate bei Patienten, die einmal täglich 20 mg Rivaroxaban erhielten, im Vergleich zu Placebo. Der sekundäre Sicherheitsendpunkt (schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutungsereignisse) zeigte höhere Raten bei Patienten, die einmal täglich 20 mg Rivaroxaban erhielten, im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 8: Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse aus der Phase-III-Studie Einstein Extension

Studienpopulation	1.197 Patienten setzten die Behandlung und Prävention von wiederkehrenden venösen Thromboembolien fort	
Behandlungsdosis und -dauer	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 Lungenembolie	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Tödliche Lungenembolie/Tod, bei dem eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Schwere Blutungen	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg einmal täglich

* $p < 0,0001$ (Überlegenheit), HR: 0,185 (0,087–0,393)

In der Einstein Choice-Studie (Tabelle 9) waren sowohl Rivaroxaban 20 mg als auch 10 mg hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts dem Acetylsalicylsäure 100 mg überlegen. Der primäre Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungsereignisse) war bei Patienten, die mit Rivaroxaban 20 mg und 10 mg einmal täglich behandelt wurden, ähnlich wie bei Patienten, die Acetylsalicylsäure 100 mg erhielten.

Tabelle 9: Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse aus der Phase-III-Studie Einstein Choice

Studienpopulation	3.396 Patienten setzten die Prävention einer wiederkehrenden venösen Thromboembolie fort		
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 [Interquartilsbereich]	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 Lungenembolie	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Tödliche Lungenembolie/Tod, bei dem eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatische rezidivierende VTE, MI, Schlaganfall oder nicht-ZNS systemische Embolie	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Schwere Blutungen	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Symptomatische rezidivierende VTE oder schwere Blutungen (klinischer Nettonutzen)	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. ASA 100 mg einmal täglich; HR = 0,44 (0,27–0,71), $p = 0,0009$ (nominal)

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

Zusätzlich zum Phase-III-Programm EINSTEIN wurde eine prospektive, nicht-interventionelle, offene Kohortenstudie (XALIA) mit zentraler Ergebnisbewertung durchgeführt, die wiederkehrende VTE, schwere Blutungen und Todesfälle umfasste. 5.142 Patienten mit akuter TVT wurden in die Studie aufgenommen, um die langfristige Sicherheit von Rivaroxaban im Vergleich zur Standard-Antikoagulationstherapie in der klinischen Praxis zu untersuchen.

Die Raten für schwere Blutungen, rezidivierende VTE und Gesamtmortalität betrugen für Rivaroxaban 0,7 %, 1,4 % bzw. 0,5 %. Es gab Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen der Patienten, darunter Alter, Krebserkrankung und Nierenfunktionsstörung. Eine vorab festgelegte stratifizierte Propensity-Score-Analyse wurde verwendet, um die gemessenen Unterschiede in den Ausgangswerten

zu bereinigen, aber trotz dieser Maßnahme können verbleibende Störfaktoren die Ergebnisse beeinflussen. Die adjustierten HRs beim Vergleich von Rivaroxaban und Standardtherapie für schwere Blutungen, rezidivierende VTE und Gesamtmortalität betrugen 0,77 (95 % KI 0,40–1,50) 0,91 (95 % KI 0,54–1,54) bzw. 0,51 (95 % KI 0,24–1,07).

Diese Ergebnisse in der klinischen Praxis stehen im Einklang mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei dieser Indikation.

In einer nicht-interventionellen Studie nach der Zulassung wurde Rivaroxaban bei mehr als 40.000 Patienten ohne Krebsanamnese aus vier Ländern zur Behandlung oder Prävention von TVT und Lungenembolie verschrieben. Die Ereignisraten pro 100 Patientenjahre für symptomatische/klinisch manifeste VTE/thromboembolische Ereignisse, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, reichten von 0,64 (95 % KI 0,40–0,97) im Vereinigten Königreich bis zu 2,30 (95 % KI 2,11–2,51) in Deutschland. Blutungen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, traten mit einer Ereignisrate pro 100 Patientenjahre von 0,31 (95 % KI 0,23–0,42) für intrakranielle Blutungen, 0,89 (95 % CI 0,67–1,17) bei gastrointestinalen Blutungen, 0,44 (95 % CI 0,26–0,74) bei urogenitalen Blutungen und 0,41 (95 % CI 0,31–0,54) für sonstige Blutungen.

Patienten mit hochriskantem dreifach positivem Antiphospholipid-Syndrom

In einer vom Prüfer initiierten, randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit verblindeter Endpunktbewertung wurde Rivaroxaban bei Patienten mit Thrombose in der Vorgeschichte, diagnostiziertem Antiphospholipid-Syndrom und hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse (positiv für alle 3 Antiphospholipid-Tests: Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper). Die Studie wurde nach der Aufnahme von 120 Patienten vorzeitig abgebrochen, da es bei den Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe zu einer übermäßigen Häufung von Ereignissen kam. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 569 Tage. 59 Patienten wurden randomisiert und erhielten 20 mg Rivaroxaban (15 mg für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 50 ml/min) und 61 Patienten erhielten Warfarin (INR 2,0–3,0). Thromboembolische Ereignisse traten bei 12 % der Patienten auf, die randomisiert Rivaroxaban erhielten (4 ischämische Schlaganfälle und 3 Myokardinfarkte). Bei den Patienten, die randomisiert Warfarin erhielten, wurden keine Ereignisse berichtet. Schwere Blutungen traten bei 4 Patienten (7 %) der Rivaroxaban-Gruppe und bei 2 Patienten (3 %) der Warfarin-Gruppe auf.

Pädiatrische Population

Die Europäische Arzneimittelagentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Rivaroxaban in allen Untergruppen der pädiatrischen Population zur Prävention thromboembolischer Ereignisse ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Anwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Rivaroxaban wird schnell resorbiert, wobei die maximalen Konzentrationen ($C_{\max}$) 2 bis 4 Stunden nach Einnahme der Tablette erreicht werden.

Die orale Resorption von Rivaroxaban ist nahezu vollständig und die orale Bioverfügbarkeit ist hoch (80–100 %) für die

2,5 mg und 10 mg Tabletten, unabhängig davon, ob sie nüchtern oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme mit Nahrung hat keinen Einfluss auf die AUC oder $C_{\max}$ von Rivaroxaban bei einer Dosis von 2,5 mg und 10 mg. Rivaroxaban 2,5 mg und 10 mg Schmelztabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis zu einer Dosis von etwa 15 mg einmal täglich annähernd linear. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Auflösung begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei erhöhter Dosis. Dies ist im nüchternen Zustand ausgeprägter als im gesättigten Zustand. Die Variabilität der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist moderat mit einer

interindividuellen Variabilität (CV%) zwischen 30 % und 40 %, außer am Tag der Operation und am folgenden Tag, an denen die Variabilität der Exposition hoch ist (70 %).

Die Resorption von Rivaroxaban hängt vom Ort seiner Freisetzung im Magen-Darm-Trakt ab. Bei Freisetzung von Rivaroxaban-Granulat im proximalen Dünndarm wurde eine Verringerung der AUC und $C_{\max}$ um 29 % bzw. 56 % im Vergleich zur Tablette berichtet. Die Exposition wird weiter verringert, wenn Rivaroxaban im distalen Dünndarm oder im aufsteigenden Dickdarm freigesetzt wird. Daher sollte die Verabreichung von Rivaroxaban distal zum Magen vermieden werden, da dies zu einer verminderten Absorption und einer damit verbundenen verminderten Rivaroxaban-Exposition führen kann.

Die Bioäquivalenz wurde für die orodispersierbare Filmformulierung im Vergleich zur Tablette bei einer Dosis von 10 mg im nüchternen Zustand sowie bei einer Dosis von 20 mg im gesättigten Zustand nachgewiesen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beim Menschen ist mit etwa 92 % bis 95 % hoch, wobei Serumalbumin die Hauptbindungskomponente ist. Das Verteilungsvolumen ist moderat, mit einem V_{ss} von etwa 50 Litern.

Biotransformation und Elimination

Von der verabreichten Rivaroxaban-Dosis werden etwa zwei Drittel metabolisch abgebaut, wobei die Hälfte über die Nieren und die andere Hälfte über den Stuhl ausgeschieden wird. Das letzte Drittel der verabreichten Dosis wird als unveränderter Wirkstoff direkt über die Nieren in den Urin ausgeschieden, hauptsächlich über die aktive renale Sekretion.

Rivaroxaban wird über CYP3A4, CYP2J2 und CYP-unabhängige Mechanismen metabolisiert. Der oxidative Abbau der Morpholinon-Gruppe und die Hydrolyse der Amidbindungen sind die wichtigsten Orte der Biotransformation. Basierend auf In-vitro-Untersuchungen ist Rivaroxaban ein Substrat der Transporterproteine P-gp (P-Glykoprotein) und Bcrp (Brustkrebs-Resistenzprotein).

Unverändertes Rivaroxaban ist die wichtigste Verbindung im menschlichen Plasma, wobei keine bedeutenden oder aktiven zirkulierenden Metaboliten vorhanden sind. Mit einer systemischen Clearance von etwa 10 l/h kann Rivaroxaban als Substanz mit geringer Clearance eingestuft werden. Nach intravenöser Verabreichung einer Dosis von 1 mg beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 4,5 Stunden. Nach oraler Verabreichung wird die Elimination durch die Absorptionsrate begrenzt. Die Elimination von Rivaroxaban aus dem Plasma erfolgt bei jungen Menschen mit einer terminalen Halbwertszeit von 5 bis 9 Stunden und bei älteren Menschen mit einer terminalen Halbwertszeit von 11 bis 13 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Ältere Patienten

Ältere Patienten wiesen höhere Plasmakonzentrationen auf als jüngere Patienten, wobei die mittleren AUC-Werte etwa 1,5-fach höher waren, was hauptsächlich auf eine verringerte (scheinbare) Gesamt- und renale Clearance zurückzuführen ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Unterschiedliche Gewichtsklassen

Extreme Körpergewichte (< 50 kg oder > 120 kg) hatten nur einen geringen Einfluss auf die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen (weniger als 25 %). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Interethnische Unterschiede

Es wurden keine klinisch relevanten interethnischen Unterschiede zwischen kaukasischen, afroamerikanischen, hispanischen, japanischen oder chinesischen Patienten hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Rivaroxaban beobachtet.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit Leberzirrhose und leichter Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child-Pugh A) zeigten nur geringfügige Veränderungen in der Pharmakokinetik von Rivaroxaban (durchschnittlich 1,2-fache Erhöhung der Rivaroxaban-AUC), die nahezu mit denen der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe vergleichbar waren. Bei Patienten mit Leberzirrhose und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child-Pugh B) war die mittlere Rivaroxaban-AUC im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant um das 2,3-fach erhöht. Die ungebundene AUC war um das 2,6-Fache erhöht. Diese Patienten wiesen auch eine verminderte renale Elimination von Rivaroxaban auf, ähnlich wie Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Die Hemmung der Faktor-Xa-Aktivität war bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 2,6 erhöht; die Verlängerung der PT war in ähnlicher Weise um den Faktor 2,1 erhöht. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung reagierten empfindlicher auf Rivaroxaban, was zu einer steileren PK/PD-Beziehung zwischen Konzentration und PT führte.

Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko einhergehen, einschließlich Patienten mit Leberzirrhose der Stadien B und C nach Child-Pugh (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Es gab einen Anstieg der Rivaroxaban-Exposition, der mit einer Abnahme der Nierenfunktion korrelierte, gemessen anhand der Kreatinin-Clearance. Bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min), mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) und schwerer (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung waren die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen (AUC) um das 1,4-, 1,5- bzw. 1,6-Fache erhöht. Entsprechende Erhöhungen der pharmakodynamischen Wirkungen waren ausgeprägter. Bei Personen mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung war die Gesamthemmung 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 in ähnlicher Weise um den Faktor 1,3, 2,2 bzw. 2,4 erhöht. Es liegen keine Daten zu Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 15 ml/min vor.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen. Rivaroxaban ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Daten bei Patienten

Bei Patienten, die Rivaroxaban zur Prävention von VTE in einer Dosierung von 10 mg einmal täglich erhielten, betrug die geometrische mittlere Konzentration (90 %-Vorhersageintervall) 2 bis 4 Stunden und etwa 24 Stunden nach der Dosis (was in etwa den maximalen und minimalen Konzentrationen während des Dosierungsintervalls entspricht) 101 (7 bis 273) bzw. 14 (4–51) mcg/l.

Pharmakokinetisch-pharmakodynamische Beziehung

Die pharmakokinetisch-pharmakodynamische (PK/PD) Beziehung zwischen der Rivaroxaban-Plasmakonzentration und mehreren PD-Endpunkten (Faktor-Xa-Hemmung, PT, aPTT, Heptest) wurde nach Verabreichung einer breiten Dosisspanne (5–30 mg zweimal täglich) untersucht. Die Beziehung zwischen der Rivaroxaban-Konzentration und der Faktor-Xa-Aktivität wurde am besten durch ein $E_{(max)}$ -Modell beschrieben. Für die PT beschrieb das lineare Intercept-Modell die Daten im

Allgemeinen besser. Je nach den verwendeten PT-Reagenzien unterschied sich die Steigung erheblich. Bei Verwendung von Neoplastin-PT betrug die Ausgangs-PT etwa 13 s und die Steigung etwa 3 bis 4 s/(100 mcg/l). Die Ergebnisse der PK/PD-Analysen in Phase II und III stimmten mit den bei gesunden Probanden ermittelten Daten überein. Bei Patienten wurden der Ausgangswert für Faktor Xa und die PT durch die Operation beeinflusst, was zu einem Unterschied in der Konzentrations-PT-Steigung zwischen dem Tag nach der Operation und dem Steady State führte.

Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Indikation der Primärprävention von VTE bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen.

5.3 Präklinische Sicherheitsdaten

Nichtklinische Daten zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Einzeldosis-Toxizität, Phototoxizität, Genotoxizität, Karzinogenitätspotenzial und Jugendtoxizität.

Die in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachteten Wirkungen waren hauptsächlich auf die übermäßige pharmakodynamische Aktivität von Rivaroxaban zurückzuführen. Bei Ratten wurden bei klinisch relevanten Expositionskonzentrationen erhöhte IgG- und IgA-Plasmaspiegel beobachtet. Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkungsweise von Rivaroxaban (z. B. hämorrhagische Komplikationen) gezeigt. Bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen wurden Embryo-Fötus-Toxizität (Verlust nach der Einnistung, verzögerte/fortgeschrittene Ossifikation, multiple helle Flecken in der Leber) und eine erhöhte Inzidenz häufiger Fehlbildungen sowie Veränderungen der Plazenta beobachtet. In der prä- und postnatalen Studie an Ratten wurde bei Dosen, die für die Muttertiere toxisch waren, eine verminderte Lebensfähigkeit der Nachkommen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der Hilfsstoffe

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Povidon K30
Macrogolglycerolhydroxystearat
Natriumlaurylsulfat
Sucralose
Maltodextrin
Rotes Eisenoxid
Pfefferminzaroma
Triethylcitrat
Glycerin

6.2 Unverträglichkeiten

Nicht zutreffend.

6.3 Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Lagerung

Das Produkt sollte in der Originalverpackung gelagert werden und erfordert keine besonderen Temperaturbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Schmelztablette ist in einer 4-lagigen Laminatverpackung (d. h. Papier/PET/Alu/PE-Beutel) verpackt.

Packungsgröße

10 Schmelztabletten

30 Schmelztabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Handhabung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind gemäß den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7 ZULASSUNGSINHABER

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
Nummer 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1994/001

EU/1/25/1994/002

9. DATUM DER ERSTMALIGEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 19. September 2025

10. DATUM DER ÜBERARBEITUNG DES TEXTES

1. NAME DES ARZNEIMITTELS

Svariya 15 mg Schmelztabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette Schmelztablette 15 mg Rivaroxaban.

Hilfsstoff mit bekannter Wirkung

Jede Schmelztablette Schmelztablette 0,188 mg Macrogolglycerolhydroxystearat, siehe Abschnitt 4.4.

Die vollständige Liste der Hilfsstoffe finden Sie in Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Hellrote, rechteckige, im Mund zergehende dünne Folie. Jede Folie ist ca. 28 x 30 mm groß und **0,080 mm dick**.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Therapeutische Indikationen

Erwachsene

Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, vorangegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke.

Behandlung von tiefer Venenthrombose (DVT) und Lungenembolie (PE) sowie Prävention von wiederkehrender DVT und PE bei Erwachsenen. (Siehe Abschnitt 4.4 für hämodynamisch instabile PE-Patienten.)

Pädiatrische Population

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

Svariya-Filme sollten nicht an Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg verschrieben werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg einmal täglich, was auch der empfohlenen Höchstdosis entspricht.

Die Therapie mit Svariya sollte langfristig fortgesetzt werden, sofern der Nutzen der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien das Blutungsrisiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Svariya sofort einnehmen und am nächsten Tag mit der empfohlenen einmal täglichen Einnahme fortfahren. Die Dosis sollte nicht innerhalb desselben Tages verdoppelt werden, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Behandlung von TVT, Behandlung von Lungenembolie und Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis für die Erstbehandlung einer akuten TVT oder Lungenembolie beträgt 15 mg zweimal täglich während der ersten drei Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich zur Fortsetzung der Behandlung und zur Prävention einer erneuten TVT und Lungenembolie.

Bei Patienten mit TVT oder Lungenembolie, die durch schwerwiegende vorübergehende Risikofaktoren (z. B. kürzlich durchgeführte größere Operation oder Trauma) ausgelöst wurden, sollte eine kurze Therapiedauer (mindestens 3 Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit ausgelöster TVT oder Lungenembolie, die nicht mit schwerwiegenden vorübergehenden Risikofaktoren in Zusammenhang stehen, mit nicht ausgelöster TVT oder Lungenembolie oder mit wiederkehrender TVT oder Lungenembolie in der Anamnese sollte eine längere Therapiedauer in Betracht gezogen werden.

Wenn eine verlängerte Prävention von wiederkehrenden TVT und Lungenembolien angezeigt ist (nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie wegen TVT oder Lungenembolie), beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Bei Patienten, bei denen das Risiko einer wiederkehrenden TVT oder Lungenembolie als hoch eingeschätzt wird, z. B. bei Patienten mit komplizierten Begleiterkrankungen oder bei Patienten, bei denen unter einer verlängerten Prävention mit Svariya 10 mg einmal täglich eine wiederkehrende TVT oder Lungenembolie aufgetreten ist, sollte eine Dosis von Svariya 20 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden.

Die Dauer der Therapie und die Dosisfindung sollten nach sorgfältiger Abwägung des Behandlungsnutzens gegenüber dem Blutungsrisiko individuell festgelegt werden (siehe Abschnitt 4.4).

	Zeitraum	Dosierungsschema	Gesamt-Tagesdosis
Behandlung und Prävention von wiederkehrenden TVT und Lungenembolien	Tag 1–21	15 mg zweimal täglich	30
	Ab Tag 22	20 mg einmal täglich	20 mg
Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie	Nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie wegen TVT oder Lungenembolie	10 mg einmal täglich oder 20 mg einmal täglich	10 mg oder 20 mg

Wenn während der Behandlungsphase mit zweimal täglich 15 mg (Tag 1–21) eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Svariya sofort einnehmen, um die Einnahme von 30 mg Svariya pro Tag sicherzustellen. In diesem Fall können zwei 15-mg-Schmelztabletten auf einmal eingenommen werden. Am folgenden Tag sollte der Patient die regelmäßige Einnahme von zweimal täglich 15 mg wie empfohlen fortsetzen.

Wenn während der einmal täglichen Behandlungsphase eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Svariya sofort einnehmen und am nächsten Tag wie empfohlen mit der einmal täglichen Einnahme fortfahren. Die Dosis sollte nicht innerhalb desselben Tages verdoppelt werden, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Behandlung von VTE und Prävention eines erneuten Auftretens von VTE bei Kindern und Jugendlichen

Die Behandlung mit Svariya bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sollte nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulanzenbehandlung begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Dosis für Kinder und Jugendliche wird auf der Grundlage des Körpergewichts berechnet.

- Körpergewicht von 30 bis 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.

Svariya-Filme sollten nicht an Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg verschrieben werden.

Das Gewicht eines Kindes sollte überwacht und die Dosis regelmäßig überprüft werden. Damit soll sichergestellt werden, dass eine therapeutische Dosis aufrechterhalten wird. Dosisanpassungen sollten ausschließlich auf der Grundlage von Veränderungen des Körpergewichts vorgenommen werden.

Die Behandlung sollte bei Kindern und Jugendlichen mindestens 3 Monate lang fortgesetzt werden. Die Behandlung kann bei klinischer Notwendigkeit auf bis zu 12 Monate verlängert werden. Es liegen keine Daten bei Kindern vor, die eine Dosisreduktion nach 6-monatiger Behandlung unterstützen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Therapie nach 3 Monaten sollte individuell unter Berücksichtigung des Risikos einer erneuten Thrombose gegenüber dem potenziellen Blutungsrisiko bewertet werden.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die vergessene Dosis so bald wie möglich nach dem bemerken eingenommen werden, 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 sollte nicht zwei Dosen einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

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

- Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie:
Die VKA-Behandlung sollte abgebrochen und die Therapie mit Svariya begonnen werden, wenn der International Normalised Ratio (INR) $\leq 3,0$ beträgt.
- Behandlung von TVT, Lungenembolie und Prävention von Rezidiven bei Erwachsenen sowie Behandlung von VTE und Prävention von Rezidiven bei pädiatrischen Patienten:
Die VKA-Behandlung sollte abgebrochen und die Svariya-Therapie begonnen werden, sobald der INR-Wert $\leq 2,5$ beträgt.

Bei der Umstellung von Patienten von VKA auf Svariya sind die INR-Werte nach der Einnahme von Svariya fälschlicherweise erhöht. Der INR-Wert ist zur Messung der gerinnungshemmenden Wirkung von Svariya nicht geeignet und sollte daher nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Während der Umstellung von Svariya auf VKA besteht die Möglichkeit einer unzureichenden Antikoagulation. Während der Umstellung auf ein anderes Antikoagulans sollte eine kontinuierliche ausreichende Antikoagulation sichergestellt werden. Es ist zu beachten, dass Svariya zu einem erhöhten INR-Wert beitragen kann.

Bei Patienten, die von Svariya auf VKA umgestellt werden, sollte VKA gleichzeitig verabreicht werden, bis der INR-Wert $\geq 2,0$ ist. In den ersten beiden Tagen der Umstellungsphase sollte die Standard-Anfangsdosis von VKA verwendet werden, gefolgt von einer VKA-Dosierung gemäß den INR-Testergebnissen. Während Patienten sowohl Svariya als auch VKA einnehmen, sollte der INR-Wert frühestens 24 Stunden nach der vorherigen Dosis, jedoch vor der nächsten Dosis Svariya gemessen werden. Nach Absetzen von Svariya kann der INR-Test mindestens 24 Stunden nach der letzten Dosis zuverlässig durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Pädiatrische Patienten:

Kinder, die von Svariya auf VKA umgestellt werden, müssen Svariya nach der ersten Dosis VKA noch 48 Stunden lang weiter einnehmen. Nach 2 Tagen der gleichzeitigen Verabreichung sollte vor der nächsten geplanten Dosis Svariya ein INR-Wert ermittelt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Svariya und VKA sollte fortgesetzt werden, bis der INR-Wert $\geq 2,0$ beträgt. Nach Absetzen von Svariya kann der INR-Test 24 Stunden nach der letzten Dosis zuverlässig durchgeführt werden (siehe oben und Abschnitt 4.5).

Umstellung von parenteralen Antikoagulanzen auf Svariya

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die derzeit ein parenterales Antikoagulans erhalten, ist das parenterale Antikoagulans abzusetzen und Svariya 0 bis 2 Stunden vor dem Zeitpunkt der nächsten geplanten Verabreichung des parenteralen Arzneimittels (z. B. niedermolekulare Heparine) oder zum Zeitpunkt des Absetzens eines kontinuierlich verabreichten parenteralen Arzneimittels (z. B. intravenöses unfractioniertes Heparin) zu beginnen.

Umstellung von Svariya auf parenterale Antikoagulanzen

Setzen Sie Svariya ab und verabreichen Sie die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans zum Zeitpunkt der nächsten Svariya-Dosis.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Erwachsene:

Begrenzte klinische Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) deuten darauf hin, dass die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen signifikant erhöht sind. Daher ist Svariya 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 mäßiger (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) oder schwerer (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

- Zur Prävention 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, zur Behandlung von Lungenembolie und zur Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie: Patienten sollten in den ersten 3 Wochen zweimal täglich mit 15 mg behandelt werden. Danach, wenn die empfohlene Dosis 20 mg einmal täglich beträgt, sollte eine Reduzierung der Dosis von 20 mg einmal täglich auf 15 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden, wenn das bewertete Blutungsrisiko des Patienten das Risiko einer wiederkehrenden TVT und Lungenembolie überwiegt. Die Empfehlung zur Anwendung von 15 mg basiert auf pharmakokinetischen Modellen und wurde in diesem klinischen Umfeld nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).
Wenn die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich beträgt, ist keine Dosisanpassung gegenüber der empfohlenen Dosis erforderlich.

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

Pädiatrische Population:

- Kinder und Jugendliche mit leichter Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate 50–80 ml/min/1,73 m²): Basierend auf Daten bei Erwachsenen und begrenzten Daten bei pädiatrischen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
- Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²): Svariya wird nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Svariya ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko einhergehen, einschließlich Patienten mit Leberzirrhose der Klassen B und C nach Child-Pugh (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern mit Leberfunktionsstörungen vor.

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2)

Körpergewicht

Keine Dosisanpassung für Erwachsene (siehe Abschnitt 5.2)

Bei pädiatrischen Patienten wird die Dosis auf der Grundlage des Körpergewichts bestimmt.

Geschlecht

Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

Svariya kann bei Patienten, die möglicherweise eine Kardioversion benötigen, begonnen oder fortgesetzt werden.

Bei einer transösophagealen echokardiographisch (TEE) gesteuerten Kardioversion bei Patienten, die zuvor nicht mit Antikoagulanzen behandelt wurden, sollte die Behandlung mit Svariya mindestens 4 Stunden vor der Kardioversion begonnen werden, um eine ausreichende Antikoagulation sicherzustellen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Bei allen Patienten sollte vor der Kardioversion bestätigt werden, dass der Patient Svariya wie verschrieben eingenommen hat. Entscheidungen über den Beginn und die Dauer der Behandlung sollten unter Berücksichtigung der etablierten Leitlinienempfehlungen für die Antikoagulationstherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, getroffen werden.

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI (perkutanen Koronarintervention) mit Stentimplantation unterziehen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer reduzierten Dosis von 15 mg Rivaroxaban einmal täglich (oder 10 mg Rivaroxaban einmal täglich bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung [Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min]) zusätzlich zu einem P2Y12-Inhibitor für maximal 12 Monate bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die eine orale Antikoagulation benötigen und sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei Kindern im Alter von 0 bis < 18 Jahren zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren für andere Indikationen als die Behandlung von VTE und die Prävention eines erneuten Auftretens von VTE nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Svariya 15 mg Schmelztabletten sind zum Einnehmen bestimmt und sollten mit einer Mahlzeit und mit oder ohne Wasser eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Schmelztablette sollte im Mund des Patienten zergehen, bevor sie mit Speichel geschluckt wird.

- a) Um den Beutel zu öffnen, muss er mit der kürzeren Seite nach oben gehalten werden, die mit einem Pfeil markiert ist.
- b) Der Beutel muss dann durch vorsichtiges Auseinanderziehen beider Teile an der Pfeilmarkierung geöffnet werden. Jeder Teil sollte zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten werden, wobei für jeden Teil eine Hand verwendet wird.
- c) Beide Teile des Beutels müssen in entgegengesetzte Richtungen aufgerissen werden, bis sie

vollständig voneinander getrennt sind. Die Schmelztablette liegt dann frei und befindet sich auf einer der beiden Beutelhälften.

- d) Die Schmelztablette muss mit trockenen Fingern aus dem Beutel genommen und direkt auf die Zunge gelegt werden. Der Mund des Patienten sollte leer sein. Die Schmelztablette sollte sofort nach dem Öffnen des Beutels eingenommen werden.

Wichtig: Die Schmelztablette darf nicht mit nassen Händen angefasst werden.

4.3 Kontraindikationen

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

Aktive klinisch signifikante Blutungen.

Läsionen oder Erkrankungen, die als signifikantes Risiko für schwere Blutungen angesehen werden. Dazu können aktuelle oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, das Vorliegen von malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Wirbelsäulenverletzungen, kürzlich durchgeführte Hirn-, Wirbelsäulen- oder Augenoperationen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Malformationen, vaskuläre Aneurysmen oder schwere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien gehören.

Begleitende Behandlung mit anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractioniertem Heparin (UFH), niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin, Dalteparin usw.), Heparinderivaten (Fondaparinux usw.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Apixaban usw.), außer unter bestimmten Umständen beim Wechsel der Antikoagulantientherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen verabreicht wird, die zur Aufrechterhaltung eines offenen zentralvenösen oder arteriellen Katheters erforderlich sind (siehe Abschnitt 4.5).

Lebererkrankungen in Verbindung mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit Leberzirrhose der Stadien B und C nach Child-Pugh (siehe Abschnitt 5.2).

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der gesamten Behandlungsdauer wird eine klinische Überwachung gemäß der Antikoagulationspraxis empfohlen.

Blutungsrisiko

Wie bei anderen Antikoagulanzen sind Patienten, die Svariya einnehmen, sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen zu überwachen. Bei Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko wird eine vorsichtige Anwendung empfohlen. Bei Auftreten schwerer Blutungen sollte die Gabe von Svariya abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.9).

In klinischen Studien traten während einer Langzeitbehandlung mit Rivaroxaban im Vergleich zur Behandlung mit VKA häufiger Schleimhautblutungen (d. h. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Magen-Darm-Blutungen, Blutungen im Urogenitalbereich, einschließlich abnormaler vaginaler Blutungen oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie auf. Daher können zusätzlich zu einer angemessenen klinischen Überwachung Laboruntersuchungen des Hämoglobins/Hämatokrits sinnvoll sein, um okkulte Blutungen zu erkennen und die klinische Relevanz offener Blutungen zu quantifizieren, sofern dies als angemessen erachtet wird.

Mehrere Untergruppen von Patienten, die im Folgenden näher beschrieben werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Diese Patienten sind nach Beginn der Behandlung sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Blutungskomplikationen und Anämie zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Jeder unerklärliche Abfall des Hämoglobins oder des Blutdrucks sollte zu einer Suche nach einer Blutungsstelle führen.

Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine routinemäßige Überwachung der Exposition erfordert, kann die Messung der Rivaroxaban-Konzentrationen mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa-Assay in Ausnahmefällen hilfreich sein, in denen die Kenntnis der Rivaroxaban-Exposition zur klinischen Entscheidungsfindung beitragen kann, z. B. bei Überdosierung und Notfalloperationen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Pädiatrische Population

Es liegen nur begrenzte Daten zu Kindern mit zerebraler Venen- und Sinusthrombose vor, die an einer ZNS-Infektion leiden (siehe Abschnitt 5.1). Das Blutungsrisiko sollte vor und während der Therapie mit Rivaroxaban sorgfältig abgewogen werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei erwachsenen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) können die Rivaroxaban-Plasmaspiegel signifikant erhöht sein (im Durchschnitt um das 1,6-Fache), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Svariya ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 bis 29 ml/min mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Svariya sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen erhöhen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Svariya wird bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Anwendung von Svariya wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) oder HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir) erhalten. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp und können daher die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen in einem klinisch relevanten Ausmaß (im Durchschnitt um das 2,6-Fache) erhöhen, 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 CYP 3A4 als auch von P-gp erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Hämostase beeinflussen, wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Acetylsalicylsäure und Thrombozytenaggregationshemmer oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs). Bei Patienten mit einem Risiko für ulzerative gastrointestinale Erkrankungen kann eine geeignete prophylaktische Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Andere hämorrhagische Risikofaktoren

Wie andere Antithrombotika wird Rivaroxaban nicht für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko empfohlen, wie z. B.:

- angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen
- unkontrollierte schwere arterielle Hypertonie

- andere gastrointestinale Erkrankungen ohne aktive Ulzerationen, die zu Blutungskomplikationen führen können (z. B. entzündliche Darmerkrankungen, Ösophagitis, Gastritis und gastroösophageale Refluxkrankheit)
- vaskuläre Retinopathie
- Bronchiektasie oder pulmonale Blutungen in der Anamnese

Krebspatienten

Patienten mit malignen Erkrankungen können gleichzeitig einem höheren Risiko für Blutungen und Thrombosen ausgesetzt sein. Der individuelle Nutzen einer antithrombotischen Behandlung sollte bei Patienten mit aktivem Krebs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, der antineoplastischen Therapie und dem Krankheitsstadium gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Tumoren im Magen-Darm-Trakt oder im Urogenitaltrakt wurden mit einem erhöhten Blutungsrisiko während der Behandlung mit Rivaroxaban in Verbindung gebracht.

Bei Patienten mit malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko ist die Anwendung von Rivaroxaban kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Herzklappenprothesen

Rivaroxaban sollte nicht zur Thromboseprophylaxe bei Patienten angewendet werden, die sich kürzlich einer transkatheteralen Aortenklappenersatzoperation (TAVR) unterzogen haben. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban wurde bei Patienten mit Herzklappenprothesen nicht untersucht; daher liegen keine Daten vor, die belegen, dass Rivaroxaban bei dieser Patientengruppe eine ausreichende Antikoagulation bewirkt. Die Behandlung mit Svariya wird für diese Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom

Direkt wirkende orale Antikoagulanzen (DOAK), einschließlich Rivaroxaban, werden nicht für Patienten mit Thrombose in der Vorgeschichte empfohlen, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom diagnostiziert wurde. Insbesondere bei Patienten, die dreifach positiv sind (für Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper) könnte die Behandlung mit DOAK im Vergleich zur Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einer erhöhten Rate wiederkehrender thrombotischer Ereignisse verbunden sein.

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen

Klinische Daten liegen aus einer interventionellen Studie vor, deren primäres Ziel die Bewertung der Sicherheit bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern war, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen. Die Daten zur Wirksamkeit in dieser Population sind begrenzt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Für solche Patienten mit einer Vorgeschichte von Schlaganfall/transitorischer ischämischer Attacke (TIA) liegen keine Daten vor.

Hämodynamisch instabile PE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder eine Lungenembolektomie benötigen

Svariya wird nicht als Alternative zu unfractioniertem Heparin bei Patienten mit Lungenembolie empfohlen, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder Lungenembolektomie erhalten könnten, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban in diesen klinischen Situationen nicht nachgewiesen wurde.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder Punktion

Bei Anwendung einer neuraxialen Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) oder einer Spinal-/Epiduralpunktion besteht bei Patienten, die zur Vorbeugung thromboembolischer Komplikationen mit Antithrombotika behandelt werden, das Risiko der Entwicklung eines Epidural- oder Spinalhämatoms, das zu einer langfristigen oder dauerhaften Lähmung führen kann. Das Risiko für diese Ereignisse kann durch die postoperative Verwendung von epiduralen Verweilkathetern oder die gleichzeitige

Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, erhöht sein. Das Risiko kann auch durch traumatische oder wiederholte epidurale oder spinale Punktionen erhöht sein. Die Patienten sind häufig auf Anzeichen und Symptome einer neurologischen Beeinträchtigung (z. B. Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Beinen, Darm- oder Blasenfunktionsstörungen) zu überwachen. Wenn neurologische Beeinträchtigungen festgestellt werden, sind eine dringende Diagnose und Behandlung erforderlich. Vor einer neuraxialen Intervention sollte der Arzt den potenziellen Nutzen gegenüber dem Risiko bei antikoagulierten Patienten oder bei Patienten, die zur Thromboseprophylaxe antikoaguliert werden sollen, abwägen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 15 mg Rivaroxaban in diesen Situationen vor.

Um das potenzielle Blutungsrisiko im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuraxialer (epiduraler/spinaler) Anästhesie oder Spinalpunktion zu verringern, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Das Legen oder Entfernen eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sollten am besten durchgeführt werden, wenn die antikoagulierende Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird. Der genaue Zeitpunkt, zu dem eine ausreichend geringe antikoagulierende Wirkung bei jedem Patienten erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt und sollte gegen die Dringlichkeit eines diagnostischen Eingriffs abgewogen werden.

Für die Entfernung eines Epiduralkatheters und basierend auf den allgemeinen pharmakokinetischen Eigenschaften sollte nach der letzten Verabreichung von Rivaroxaban mindestens die 2-fache Halbwertszeit, d. h. mindestens 18 Stunden bei jungen erwachsenen Patienten und 26 Stunden bei älteren Patienten, verstreichen (siehe Abschnitt 5.2). Nach der Entfernung des Katheters sollten mindestens 6 Stunden verstreichen, bevor die nächste Rivaroxaban-Dosis verabreicht wird.

Bei einer traumatischen Punktion ist die Verabreichung von Rivaroxaban um 24 Stunden zu verzögern.

Es liegen keine Daten zum Zeitpunkt der Platzierung oder Entfernung eines neuraxialen Katheters bei Kindern unter Svarya vor. In solchen Fällen ist Rivaroxaban abzusetzen und ein kurz wirksames parenterales Antikoagulans in Betracht zu ziehen.

Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Eingriffen und chirurgischen Eingriffen

Wenn ein invasiver Eingriff oder ein chirurgischer Eingriff erforderlich ist, sollte Svarya 15 mg nach Möglichkeit und nach klinischer Beurteilung durch den Arzt mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden.

Wenn der Eingriff nicht verschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegen die Dringlichkeit des Eingriffs abgewogen werden.

Svarya sollte so bald wie möglich nach dem invasiven Eingriff oder chirurgischen Eingriff wieder aufgenommen werden, sofern die klinische Situation dies zulässt und eine ausreichende Hämostase nach Feststellung des behandelnden Arztes erreicht wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Mit zunehmendem Alter kann das Blutungsrisiko steigen (siehe Abschnitt 5.2).

Dermatologische Reaktionen

Im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Rivaroxaban schwerwiegende Hautreaktionen, darunter Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und DRESS-Syndrom, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für diese Reaktionen scheint bei Patienten zu Beginn der Therapie am höchsten zu sein: In den meisten Fällen tritt die Reaktion innerhalb der ersten Wochen der Behandlung auf. Rivaroxaban sollte beim ersten Auftreten eines schweren Hautausschlags (z. B. sich ausbreitend, intensiv und/oder mit Blasenbildung) oder bei anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit in Verbindung mit Schleimhautläsionen abgesetzt werden.

Informationen zu den Hilfsstoffen

Macrogolglycerolhydroxystearat kann Magenbeschwerden und Durchfall verursachen .

Dieses Arzneimittel Schmelztablette weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosierungseinheit, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt. Die unten aufgeführten Wechselwirkungsdaten wurden bei Erwachsenen ermittelt, und die Warnhinweise in Abschnitt 4.4 sollten bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden.

CYP3A4- und P-gp-Hemmer

Die gleichzeitige Verabreichung von Rivaroxaban mit Ketoconazol (400 mg einmal täglich) oder Ritonavir (600 mg zweimal täglich) führte zu einem 2,6-fachen/2,5-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,7-fachen/1,6-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban- $C_{\max}$, mit signifikanten Erhöhungen der pharmakodynamischen Wirkungen, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen können. Daher wird die Anwendung von Svariya bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol oder HIV-Proteasehemmern erhalten, nicht empfohlen. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkstoffe, die nur einen der Eliminationswege von Rivaroxaban, entweder CYP3A4 oder P-gp, stark hemmen, dürften die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen in geringerem Maße erhöhen.

Clarithromycin (500 mg zweimal täglich), das als starker CYP3A4-Hemmer und moderater P-gp-Hemmer gilt, führte beispielsweise zu einem 1,5-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,4-fachen Anstieg der $C_{\max}$. Die Wechselwirkung mit Clarithromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich nicht klinisch relevant, kann jedoch bei Hochrisikopatienten potenziell signifikant sein. (Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: siehe Abschnitt 4.4).

Erythromycin (500 mg dreimal täglich), das CYP3A4 und P-gp moderat hemmt, führte zu einer 1,3-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und $C_{\max}$. Die Wechselwirkung mit Erythromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich nicht klinisch relevant, kann jedoch bei Hochrisikopatienten potenziell signifikant sein.

Bei Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung führte Erythromycin (500 mg dreimal täglich) zu einem 1,8-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,6-fachen Anstieg der $C_{\max}$ im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung führte Erythromycin zu einem 2,0-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,6-fachen Anstieg der $C_{\max}$ im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Wirkung von Erythromycin addiert sich zu der der Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

Fluconazol (400 mg einmal täglich), das als moderater CYP3A4-Hemmer gilt, führte zu einem 1,4-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,3-fachen Anstieg der mittleren $C_{\max}$. Die Wechselwirkung mit Fluconazol ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich nicht klinisch relevant, kann jedoch bei Hochrisikopatienten potenziell signifikant sein. (Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: siehe Abschnitt 4.4).

Angesichts der begrenzten verfügbaren klinischen Daten zu Dronedarone sollte die gleichzeitige Anwendung mit Rivaroxaban vermieden werden.

Antikoagulanzen

Nach kombinierter Verabreichung von Enoxaparin (40 mg Einzeldosis) mit Rivaroxaban (10 mg Einzeldosis) wurde eine additive Wirkung auf die Anti-Faktor-Xa-Aktivität beobachtet, ohne dass

zusätzliche Auswirkungen auf die Gerinnungstests (PT, aPTT) festgestellt wurden. Enoxaparin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rivaroxaban.

Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos ist Vorsicht geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit anderen Antikoagulanzen behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

NSAIDs/Thrombozytenaggregationshemmer

Nach gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban (15 mg) und 500 mg Naproxen wurde keine klinisch relevante Verlängerung der Blutungszeit beobachtet. Dennoch kann es bei einzelnen Patienten zu einer stärkeren pharmakodynamischen Reaktion kommen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban und 500 mg Acetylsalicylsäure wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet.

Clopidogrel (300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg Erhaltungsdosis) zeigte keine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Rivaroxaban (15 mg), jedoch wurde bei einer Untergruppe von Patienten eine relevante Verlängerung der Blutungszeit beobachtet, die nicht mit der Thrombozytenaggregation, dem P-Selektin- oder dem GPIIb/IIIa-Rezeptorspiegel korrelierte.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit NSAIDs (einschließlich Acetylsalicylsäure) und Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

SSRIs/SNRIs

Wie bei anderen Antikoagulanzen besteht möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten, die gleichzeitig SSRIs oder SNRIs einnehmen, da diese nachweislich auf die Thrombozyten wirken.

Bei gleichzeitiger Anwendung im Rahmen des klinischen Programms zu Rivaroxaban wurden in allen Behandlungsgruppen numerisch höhere Raten schwerer oder nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen beobachtet.

Warfarin

Bei der 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) erhöhten die Prothrombinzeit/INR (Neoplastin) stärker als additiv (individuelle INR-Werte von bis zu 12 können beobachtet werden), während die Auswirkungen auf die aPTT, die Hemmung der Faktor-Xa-Aktivität und das endogene Thrombinpotenzial additiv waren.

Wenn die pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban während der Umstellungsphase getestet werden sollen, können die Anti-Faktor-Xa-Aktivität, PiCT und Heptest verwendet werden, da diese Tests nicht durch Warfarin beeinflusst wurden. Am vierten Tag nach der letzten Warfarin-Dosis spiegelten alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor-Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban wider.

Wenn die pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin während der Umstellungsphase getestet werden sollen, kann die INR-Messung bei der C_{Trough} -Konzentration von Rivaroxaban (24 Stunden nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban) verwendet werden, da dieser Test zu diesem Zeitpunkt nur minimal durch Rivaroxaban beeinflusst wird.

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Rivaroxaban mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einer Verringerung der mittleren Rivaroxaban-AUC um etwa 50 % und einer parallelen Verringerung seiner pharmakodynamischen Wirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban mit anderen starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) kann ebenfalls zu einer Verringerung der Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen führen. Daher sollte die gleichzeitige Verabreichung starker CYP3A4-Induktoren vermieden werden, es sei denn, der Patient wird engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose überwacht.

Andere Begleittherapien

Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban mit Midazolam (Substrat von CYP3A4), Digoxin (Substrat von P-gp), Atorvastatin (Substrat von CYP3A4 und P-gp) oder Omeprazol (Protonenpumpeninhibitor) wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Rivaroxaban hemmt oder induziert keine wichtigen CYP-Isoformen wie CYP3A4.

Laborparameter

Die Gerinnungsparameter (z. B. PT, aPTT, HepTest) werden wie aufgrund der Wirkungsweise von Rivaroxaban zu erwarten beeinflusst (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei Schwangeren wurde nicht nachgewiesen. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der potenziellen Reproduktionstoxizität, des erhöhten intrinsischen Blutungsrisikos und der Hinweise darauf, dass Svariya die Plazenta passiert, ist Svariya während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Rivaroxaban eine Schwangerschaft vermeiden.

Stillzeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei stillenden Frauen wurde nicht nachgewiesen. Tierversuche haben gezeigt, dass Rivaroxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Svariya während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es muss entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Therapie abgebrochen/unterlassen werden soll.

Fruchtbarkeit

Es wurden keine spezifischen Studien mit Rivaroxaban beim Menschen durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Fertilität zu bewerten. In einer Studie zur männlichen und weiblichen Fertilität bei Ratten wurden keine Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Svariya hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden Nebenwirkungen wie Synkope (Häufigkeit: gelegentlich) und Schwindel (Häufigkeit: häufig) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, sollten keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Rivaroxaban wurde in dreizehn zulassungsrelevanten 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- und zwei Phase-III-Studien mit Rivaroxaban behandelt.

Tabelle 1: Anzahl der untersuchten Patienten, tägliche Gesamtdosis und maximale Behandlungsdauer in Phase-III-Studien bei Erwachsenen und Kindern

Indikation	Anzahl der Patienten*	Gesamt-Tagesdosis	Maximale Behandlungsdauer
Prävention venöser Thromboembolien (VTE) bei Erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen	6.097	10 mg	39 Tage
Prävention von VTE bei medizinisch erkrankten Patienten	3.997	10 mg	39 Tage
Behandlung von tiefer Venenthrombose (DVT), Lungenembolie (PE) und Prävention von 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 und Prävention eines erneuten Auftretens von VTE bei termingeborenen Neugeborenen und Kindern unter 18 Jahren nach Beginn einer Standard-Antikoagulationstherapie	329	An das Körpergewicht angepasste Dosis, um eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen zu erreichen, die wegen einer TVT behandelt werden mit 20 mg Rivaroxaban einmal täglich	12 Monate
Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern	7.750	20 mg	41 Monate
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem ACS	10.225	5 mg bzw. 10 mg, gemeinsam verabreicht mit entweder ASS oder ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin	31
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit CAD/PAD	18.244	5 mg in Kombination mit ASS oder 10 mg allein	47
	3.256	5 mg in Kombination mit ASA	42 Monate

*Patienten, die mindestens einer Dosis Rivaroxaban ausgesetzt waren

**Aus der VOYAGER PAD-Studie

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Rivaroxaban erhielten, waren Blutungen (siehe Abschnitt 4.4. und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten) (Tabelle 2). Die am häufigsten berichteten Blutungen waren Epistaxis (4,5 %) und Blutungen im Magen-Darm-Trakt (3,8 %).

Tabelle 2: Häufigkeit von Blutungen* und Anämie bei Patienten, die in den abgeschlossenen Phase-III-Studien bei Erwachsenen und Kindern Rivaroxaban erhielten

Indikation	Jegliche Blutung	Anämie
Prävention venöser Thromboembolien (VTE) bei Erwachsenen, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen	6,8 % der Patienten	5,9 % der Patienten

Prävention venöser Thromboembolien bei medizinisch erkrankten Patienten	12,6 % der Patienten	2,1 % der Patienten
Behandlung von TVT, Lungenembolie und Prävention von Rezidiven	23 % der Patienten	1,6 % der Patienten
Behandlung von VTE und Prävention eines erneuten Auftretens von VTE bei termingeborenen Neugeborenen und Kindern unter 18 Jahren nach Beginn einer standardmäßigen Antikoagulationstherapie	39,5 % der Patienten	4,6 % der Patienten
Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern	28 pro 100 Patientenjahre	2,5 pro 100 Patientenjahre
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem ACS	22 pro 100 Patientenjahre	1,4 pro 100 Patientenjahre
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit CAD/PAD	6,7 pro 100 Patientenjahre	0,15 pro 100 Patientenjahre**
	8,38 pro 100 Patientenjahre [#]	0,74 pro 100 Patientenjahre*** [#]

* Für alle Rivaroxaban-Studien werden alle Blutungsereignisse erfasst, gemeldet und bewertet.

** In der COMPASS-Studie ist die Anämie-Inzidenz gering, da ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewendet wurde

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

Aus der VOYAGER PAD-Studie

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten unter Rivaroxaban berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 unten nach Systemorganklassen (in MedDRA) und nach Häufigkeit zusammengefasst ().

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$)

häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

sehr selten ($< 1/10.000$)

nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

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

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Blut- und Lymphsystemstörungen				
Anämie (einschließlich entsprechender Laborparameter)	Thrombozytose (einschließlich erhöhter Thrombozytenzahl) ^A , Thrombozytopenie			
Störungen des Immunsystems				
	Allergische Reaktion,		Anaphylaktische Reaktionen	

	allergische Dermatitis, Angioödem und allergisches Ödem		einschließlich anaphylaktischem Schock	
Störungen des Nervensystems				
Schwindel, Kopfschmerzen	Hirn- und intrakranielle Blutungen, Synkope			
Augenerkrankungen				
Augenblutung (einschließlich Bindehautblutung)				
Herzstörungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatom				
Atemwegs-, Brustkorb- und Mediastinalerkrankungen				
Epistaxis, Hämoptyse			Eosinophile Pneumonie	
Magen-Darm-Erkrankungen				
Zahnfleischbluten, Blutungen im Magen-Darm-Trakt (einschließlich rektaler Blutungen), Magen-Darm- und Bauchschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung ^A , Durchfall, Erbrechen ^A	Mundtrockenheit			
Leber-Gallen-Erkrankungen				
Erhöhung der Transaminasen	Leberfunktionsstörung, erhöhte Bilirubinwerte, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut ^A , erhöhte GGT ^A	Gelbsucht, Anstieg des konjugierten Bilirubins (mit oder ohne gleichzeitigen Anstieg der ALT), Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozellulärer Schädigung)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				

Pruritus (einschließlich seltener Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautausschlag, Ekchymose, kutane und subkutane Blutungen	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom	
Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten ^A	Hämarthrose	Muskelblutung		Kompartmentsyndrom infolge einer Blutung
Nieren- und Harnwegserkrankungen				
Blutungen im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie ^B), Nierenfunktionsstörungen (einschließlich erhöhter Kreatininwerte, erhöhter Harnstoff im Blut)				Nierenversagen/akutes Nierenversagen infolge einer Blutung, die zu einer Hypoperfusion führt, Antikoagulanzenbedingte Nephropathie
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle				
Fieber ^A , periphere Ödeme, verminderte allgemeine Kraft und Energie (einschließlich Müdigkeit und Asthenie)	Unwohlsein (einschließlich Malaise)	Lokalisierte Ödeme ^A		
Untersuchungen				
	Erhöhte LDH ^A , erhöhte Lipase ^A , erhöhte Amylase ^A			
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen				
Postoperative Blutungen (einschließlich postoperativer Anämie und Wundblutungen) Prellung, Wundsekretion ^A		Vaskuläres Pseudoaneurysma ^C		

A: beobachtet bei der Prävention von VTE bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen

B: beobachtet bei der Behandlung von TVT, Lungenembolie und zur Prävention von Rezidiven, die bei Frauen unter 55 Jahren sehr häufig auftreten

C: Beobachtet als selten bei der Prävention 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 angewendet. Die Häufigkeit unerwünschter Reaktionen stieg nicht an, und

nach der Analyse dieser Studien wurden keine neuen unerwünschten Arzneimittelwirkungen festgestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus kann die Anwendung von Svariya mit einem erhöhten Risiko für okkulte oder manifeste Blutungen aus Geweben oder Organen verbunden sein, die zu einer posthemorrhagischen Anämie führen können. Die Anzeichen, Symptome und der Schweregrad (einschließlich tödlichem Ausgang) variieren je nach Ort und Ausmaß der Blutung und/oder Anämie (siehe Abschnitt 4.9 „Behandlung von Blutungen“). In den klinischen Studien traten während einer Langzeitbehandlung mit Rivaroxaban im Vergleich zur Behandlung mit VKA häufiger Schleimhautblutungen (d. h. Epistaxis, Zahnfleischbluten, Magen-Darm-Blutungen, Blutungen im Urogenitalbereich, einschließlich abnormaler vaginaler Blutungen oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie auf. Daher können zusätzlich zu einer angemessenen klinischen Überwachung Laboruntersuchungen des Hämoglobins/Hämatokrits sinnvoll sein, um okkulte Blutungen zu erkennen und die klinische Relevanz offener Blutungen zu quantifizieren, sofern dies als angemessen erachtet wird. Das Blutungsrisiko kann bei bestimmten Patientengruppen erhöht sein, z. B. bei Patienten mit unkontrollierter schwerer arterieller Hypertonie und/oder bei gleichzeitiger Behandlung, die die Hämostase beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4 „Hämorrhagisches Risiko“). Die Menstruationsblutung kann verstärkt und/oder verlängert sein.

Hämorrhagische Komplikationen können sich in Form von Schwäche, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen oder unerklärlichen Schwellungen, Dyspnoe und unerklärlichem Schock äußern. In einigen Fällen wurden als Folge einer Anämie Symptome einer Herzischämie wie Brustschmerzen oder Angina pectoris beobachtet.

Bei Rivaroxaban wurden bekannte Komplikationen infolge schwerer Blutungen wie Kompartmentsyndrom und Nierenversagen aufgrund von Hypoperfusion oder antikoagulanzenbedingte Nephropathie berichtet. Daher ist bei der Beurteilung des Zustands jedes Patienten, der Antikoagulanzen erhält, die Möglichkeit einer Blutung zu berücksichtigen.

Pädiatrische Population

Behandlung von VTE und Prävention eines erneuten Auftretens von VTE

Die Sicherheitsbewertung bei Kindern und Jugendlichen basiert auf den Sicherheitsdaten aus zwei offenen, aktiv kontrollierten Phase-II-Studien und einer offenen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis unter 18 Jahren. Die Sicherheitsergebnisse waren bei Rivaroxaban und dem Vergleichspräparat in den verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen im Allgemeinen ähnlich. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei den 412 mit Rivaroxaban behandelten Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei der erwachsenen Population und über die Altersuntergruppen hinweg konsistent, obwohl die Bewertung aufgrund der geringen Patientenzahl eingeschränkt ist.

Bei pädiatrischen Patienten wurden Kopfschmerzen (sehr häufig, 16,7 %), Fieber (sehr häufig, 11,7 %), Nasenbluten (sehr häufig, 11,2 %), Erbrechen (sehr häufig, 10,7 %), Tachykardie (häufig, 1,5 %), Anstieg des Bilirubins (häufig, 1,5 %) und Anstieg des konjugierten Bilirubins (gelegentlich, 0,7 %) häufiger als bei Erwachsenen. In Übereinstimmung mit der erwachsenen Population wurde bei 6,6 % (häufig) der weiblichen Jugendlichen nach der Menarche eine Menorrhagie beobachtet.

Thrombozytopenie, wie sie in der Post-Marketing-Erfahrung bei der erwachsenen Population beobachtet wurde, war in pädiatrischen klinischen Studien häufig (4,6 %). Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei pädiatrischen Patienten waren in erster Linie leicht bis mittelschwer.

Meldung von vermuteten Nebenwirkungen

Die Meldung vermuteter Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige der Gesundheitsberufe werden gebeten, vermutete Nebenwirkungen über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem zu melden.

4.9 Überdosierung

Bei Erwachsenen wurden seltene Fälle von Überdosierungen mit bis zu 1.960 mg berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig auf Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt „Behandlung von Blutungen“). Für Kinder liegen nur begrenzte Daten vor. Aufgrund der begrenzten Resorption ist bei suprathérapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr bei Erwachsenen ein Deckeneffekt ohne weitere Erhöhung der durchschnittlichen Plasmaexposition zu erwarten, jedoch liegen keine Daten zu suprathérapeutischen Dosen bei Kindern vor.

Ein spezifisches Antidot (Andexanet alfa), das die pharmakodynamische Wirkung von Rivaroxaban antagonisiert, ist für Erwachsene verfügbar, jedoch nicht für Kinder zugelassen (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Andexanet alfa).

Die Verwendung von Aktivkohle zur Verringerung der Resorption bei einer Überdosierung von Rivaroxaban kann in Betracht gezogen werden.

Behandlung von Blutungen

Sollte bei einem Patienten, der Rivaroxaban erhält, eine Blutungskomplikation auftreten, sollte die nächste Rivaroxaban-Gabe verzögert oder die Behandlung gegebenenfalls abgebrochen werden. Rivaroxaban hat bei Erwachsenen eine Halbwertszeit von etwa 5 bis 13 Stunden. Die anhand von populationspharmakokinetischen (popPK) Modellierungsansätzen geschätzte Halbwertszeit bei Kindern ist kürzer (siehe Abschnitt 5.2). Die Behandlung sollte entsprechend dem Schweregrad und dem Ort der Blutung individuell angepasst werden. Bei Bedarf kann eine geeignete symptomatische Behandlung erfolgen, z. B. mechanische Kompression (z. B. bei schwerer Epistaxis), chirurgische Blutstillung mit Blutungskontrollverfahren, Flüssigkeitsersatz und hämodynamische Unterstützung, Blutprodukte (gepackte rote Blutkörperchen oder frisch gefrorenes Plasma, je nach begleitender Anämie oder Koagulopathie) oder Thrombozyten.

Wenn die Blutung mit den oben genannten Maßnahmen nicht kontrolliert werden kann, sollte entweder die Verabreichung eines spezifischen Faktor-Xa-Inhibitor-Antagonisten (Andexanet alfa), der die pharmakodynamische Wirkung von Rivaroxaban antagonisiert, oder eines spezifischen Prokoagulans, wie Prothrombinkomplexkonzentrat (PCC), aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat (APCC) oder rekombinantes Faktor VIIa (r-FVIIa), in Betracht gezogen werden. Derzeit liegen jedoch nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung dieser Arzneimittel bei Erwachsenen und Kindern unter Rivaroxaban-Behandlung vor. Die Empfehlung basiert auch auf begrenzten nichtklinischen Daten. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Betracht gezogen und je nach Verbesserung der Blutung titriert werden. Je nach lokaler Verfügbarkeit sollte bei schweren Blutungen eine Konsultation eines Gerinnungsspezialisten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die gerinnungshemmende Wirkung von Rivaroxaban beeinflussen. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Tranexamsäure und keine Erfahrungen mit Aminocapronsäure und Aprotinin bei Erwachsenen vor, die Rivaroxaban erhalten. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieser Wirkstoffe bei Kindern vor, die Rivaroxaban erhalten. Es gibt weder wissenschaftliche Belege für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Anwendung des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Personen, die Rivaroxaban erhalten. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotika, direkte Faktor-Xa-Hemmer, ATC-Code: B01AF01

Wirkmechanismus

Rivaroxaban ist ein hochselektiver direkter Faktor-Xa-Hemmer mit oraler Bioverfügbarkeit. Die Hemmung von Faktor Xa unterbricht den intrinsischen und extrinsischen Weg der Blutgerinnungskaskade und hemmt sowohl die Thrombinbildung als auch die Thrombusentwicklung. Rivaroxaban hemmt nicht das Thrombin (aktivierter Faktor II) und es wurden keine Auswirkungen auf die Thrombozyten nachgewiesen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Menschen wurde eine dosisabhängige Hemmung der Faktor-Xa-Aktivität beobachtet. Die Prothrombinzeit (PT) wird durch Rivaroxaban in einer dosisabhängigen Weise beeinflusst, die in enger Korrelation zu den Plasmakonzentrationen steht (r-Wert gleich 0,98), wenn Neoplastin für den Assay verwendet wird. Andere Reagenzien würden zu anderen Ergebnissen führen. Die Auswertung der PT erfolgt in Sekunden, da der INR-Wert nur für Cumarine kalibriert und validiert ist und nicht für andere Antikoagulanzen verwendet werden kann.

Bei Patienten, die Rivaroxaban zur Behandlung von TVT und Lungenembolie sowie zur Vorbeugung von Rezidiven erhalten, lagen die 5/95-Perzentile für die PT (Neoplastin) 2 bis 4 Stunden nach Einnahme der Tablette (d. h. zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung) bei zweimal täglicher Gabe von 15 mg Rivaroxaban zwischen 17 und 32 s und bei einmal täglicher Gabe von 20 mg Rivaroxaban zwischen 15 und 30 s. Im Talspiegel (8–16 Stunden nach Einnahme der Tablette) lagen die 5/95-Perzentile für 15 mg zweimal täglich zwischen 14 und 24 Sekunden und für 20 mg einmal täglich (18–30 Stunden nach Einnahme der Tablette) zwischen 13 und 20 Sekunden.

Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die Rivaroxaban zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien erhielten, lagen die 5/95-Perzentile für PT (Neoplastin) 1–4 Stunden nach Einnahme der Tablette (d. h. zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung) bei Patienten, die mit 20 mg einmal täglich behandelt wurden, zwischen 14 und 40 s und bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, die mit 15 mg einmal täglich behandelt wurden, zwischen 10 und 50 s. Im Talspiegel (16–36 Stunden nach Einnahme der Tablette) lagen die 5/95-Perzentile bei Patienten, die einmal täglich 20 mg erhielten, zwischen 12 und 26 Sekunden und bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, die einmal täglich 15 mg erhielten, zwischen 12 und 26 Sekunden.

In einer klinisch-pharmakologischen Studie zur Umkehrung der Pharmakodynamik von Rivaroxaban bei gesunden erwachsenen Probanden (n = 22) wurden die Wirkungen von Einzeldosen (50 IE/kg) zweier verschiedener Arten von PCCs, einem 3-Faktor-PCC (Faktoren II, IX und X) und einem 4-Faktor-PCC (Faktoren II, VII, IX und X), untersucht. Das 3-Faktor-PCC reduzierte die mittleren Neoplastin-PT-Werte innerhalb von 30 Minuten um etwa 1,0 Sekunde, verglichen mit einer Reduktion von etwa 3,5 Sekunden, die mit dem 4-Faktor-PCC beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu hatte das 3-Faktor-PCC eine stärkere und schnellere Gesamtwirkung auf die Umkehrung der Veränderungen der endogenen Thrombingenerierung als das 4-Faktor-PCC (siehe Abschnitt 4.9).

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der HepTest sind ebenfalls dosisabhängig verlängert; sie werden jedoch nicht zur Beurteilung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban empfohlen. Eine Überwachung der Gerinnungsparameter während der Behandlung mit Rivaroxaban ist in der klinischen Routine nicht erforderlich.

Bei klinischer Indikation können die Rivaroxaban-Spiegel jedoch mit kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa-Tests gemessen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Pädiatrische Population

PT (Neoplastin-Reagenz), aPTT und Anti-Xa-Assay (mit einem kalibrierten quantitativen Test) zeigen eine enge Korrelation zu den Plasmakonzentrationen bei Kindern. Die Korrelation zwischen Anti-Xa und Plasmakonzentrationen ist linear mit einer Steigung nahe 1. Es können individuelle Abweichungen mit höheren oder niedrigeren Anti-Xa-Werten im Vergleich zu den entsprechenden

Plasmakonzentrationen auftreten. Eine routinemäßige Überwachung der Gerinnungsparameter während der klinischen Behandlung mit Rivaroxaban ist nicht erforderlich. Bei klinischer Indikation können die Rivaroxaban-Konzentrationen jedoch mit kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa-Tests in mcg/l gemessen werden (siehe Tabelle 13 in Abschnitt 5.2 für die Bereiche der beobachteten Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen bei Kindern). Die untere Quantifizierungsgrenze muss berücksichtigt werden, wenn der Anti-Xa-Test zur Quantifizierung der Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban bei Kindern verwendet wird. Es wurde kein Schwellenwert für Wirksamkeits- oder Sicherheitsereignisse festgelegt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Das klinische Programm zu Rivaroxaban wurde konzipiert, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern nachzuweisen.

In der zulassungsrelevanten doppelblinden ROCKET AF-Studie wurden 14.264 Patienten entweder Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (15 mg einmal täglich bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min) oder Warfarin, titriert auf einen Ziel-INR-Wert von 2,5 (therapeutischer Bereich 2,0 bis 3,0), zugewiesen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 19 Monate, die Gesamtbehandlungsdauer bis zu 41 Monate.

34,9 % der Patienten wurden mit Acetylsalicylsäure und 11,4 % mit Antiarrhythmika der Klasse III, darunter Amiodaron, behandelt.

Rivaroxaban war Warfarin hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts von Schlaganfall und systemischer Embolie außerhalb des ZNS nicht unterlegen. In der Per-Protocol-Population unter Behandlung traten Schlaganfälle oder systemische Embolien bei 188 Patienten unter Rivaroxaban (1,71 % pro Jahr) und bei 241 Patienten unter Warfarin (2,16 % pro Jahr) auf (HR 0,79; 95 % CI, 0,66–0,96; $P < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Unter allen randomisierten Patienten, die gemäß ITT analysiert wurden, traten primäre Ereignisse bei 269 Patienten unter Rivaroxaban (2,12 % pro Jahr) und bei 306 Patienten unter Warfarin (2,42 % pro Jahr) auf (HR 0,88; 95 % KI, 0,74–1,03; $P < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; $P = 0,117$ für Überlegenheit). Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte, die in hierarchischer Reihenfolge in der ITT-Analyse getestet wurden, sind in Tabelle 4 dargestellt. Bei den Patienten in der Warfarin-Gruppe lagen die INR-Werte im Durchschnitt 55 % der Zeit (Median 58 %; Interquartilsbereich 43 bis 71) innerhalb des therapeutischen Bereichs (2,0 bis 3,0). Die Wirkung von Rivaroxaban unterschied sich nicht über die TTR-Werte (Zeit im Ziel-INR-Bereich von 2,0 bis 3,0) der Zentren in den gleich großen Quartilen ($P = 0,74$ für die Interaktion). Im höchsten Quartil nach Zentrum betrug die Hazard Ratio (HR) für Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,74 (95 % CI, 0,49–1,12).

Die Inzidenzraten für den primären Sicherheitsendpunkt (klinisch relevante Blutungen, schwerwiegend und nicht schwerwiegend) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Tabelle 5).

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse aus der Phase-III-Studie ROCKET AF

Studienpopulation	ITT-Analysen zur Wirksamkeit bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern		
	Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (15 mg einmal täglich bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung)	Warfarin titriert auf einen Ziel-INR-Wert von 2,5 (therapeutischer Bereich 2,0 bis 3,0)	HR (95 % KI) p-Wert, Test auf Überlegenheit
Behandlungsdosis	Ereignisrate (100 Patientenjahre)	Ereignisrate (100 Patientenjahre)	
Schlaganfall und systemische	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03)

Embolie außerhalb des ZNS			0
Schlaganfall, systemische Embolie außerhalb des ZNS und vaskulärer Tod	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Schlaganfall, systemische Embolie außerhalb 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 außerhalb 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: Sicherheitsergebnisse aus der Phase-III-Studie ROCKET AF

Studienpopulation	Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ^{a)}		
Behandlungsdosis	Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (15 mg einmal täglich bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung) Ereignisrate (100 Patientenjahre)	Warfarin titriert auf einen Ziel-INR-Wert von 2,5 (therapeutischer Bereich 2,0 bis 3,0) Ereignisrate (100 Punkte pro Jahr)	HR (95 % KI) p-Wert
Schwere und nicht schwere klinisch relevante Blutungsereignisse	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 aufgrund von 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 gepackter roter Blutkörperchen oder Vollblut*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Nicht schwerwiegende klinisch relevante Blutungsereignisse	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, unter Behandlung

* Nominell signifikant

Zusätzlich zur Phase-III-Studie ROCKET AF wurde eine prospektive, einarmige, nicht-interventionelle, offene Kohortenstudie (XANTUS) nach der Zulassung mit zentraler Ergebnisbewertung einschließlich thromboembolischer Ereignisse und schwerer Blutungen durchgeführt. 6.704 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern wurden zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) in der klinischen Praxis eingeschlossen. Der mittlere CHADS₂-Score betrug 1,9 und der HAS-BLED-Score 2,0 in XANTUS, verglichen mit einem mittleren CHADS₂- und HAS-BLED-Score von 3,5 bzw. 2,8

in ROCKET AF. Schwere Blutungen traten bei 2,1 pro 100 Patientenjahren auf. Tödliche Blutungen wurden bei 0,2 pro 100 Patientenjahren und intrakranielle Blutungen bei 0,4 pro 100 Patientenjahren gemeldet. Schlaganfälle oder systemische Embolien außerhalb des ZNS wurden bei 0,8 pro 100 Patientenjahren verzeichnet.

Diese Beobachtungen in der klinischen Praxis stehen im Einklang mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei dieser Indikation.

In einer nicht-interventionellen Studie nach der Zulassung wurde Rivaroxaban bei mehr als 162.000 Patienten aus vier Ländern zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern verschrieben. Die Ereignisrate für ischämische Schlaganfälle betrug 0,70 (95 % KI 0,44 – 1,13) pro 100 Patientenjahre. Blutungen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, traten mit einer Ereignisrate 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 sonstige Blutungen.

Patienten, die sich einer Kardioversion unterzogen

Eine prospektive, randomisierte, offene, multizentrische, explorative Studie mit verblindeter Endpunktbewertung (X-VERT) wurde bei 1504 Patienten (oral nicht vorbehandelt und vorbehandelt) mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern durchgeführt, bei denen eine Kardioversion geplant war, um Rivaroxaban mit dosisangepasstem VKA (randomisiert 2:1) zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse zu vergleichen. Es wurden TEE-gesteuerte (1–5 Tage Vorbehandlung) oder konventionelle Kardioversionsstrategien (mindestens drei Wochen Vorbehandlung) angewendet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (alle Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken, systemische Embolien außerhalb des ZNS, Myokardinfarkte (MI) und kardiovaskuläre Todesfälle) 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). Das primäre Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) trat bei 6 (0,6 %) Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe (n = 988) und bei 4 (0,8 %) Patienten in der VKA-Gruppe (n = 499) auf (RR 0,76; 95 % KI 0,21–2,67; Sicherheitspopulation). Diese explorative Studie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den Behandlungsgruppen mit Rivaroxaban und VKA im Rahmen der Kardioversion.

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen

Eine randomisierte, offene, multizentrische Studie (PIONEER AF-PCI) wurde bei 2.124 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern durchgeführt, die sich einer PCI mit Stentimplantation wegen einer primären atherosklerotischen Erkrankung unterzogen, um die Sicherheit von zwei Rivaroxaban-Behandlungsschemata und einem VKA-Behandlungsschema zu vergleichen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer insgesamt 12-monatigen Therapie zugewiesen. Patienten mit einer Vorgeschichte von Schlaganfall oder TIA wurden ausgeschlossen.

Gruppe 1 erhielt einmal täglich 15 mg Rivaroxaban (10 mg einmal täglich bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min) plus einen P2Y₁₂-Hemmer. Gruppe 2 erhielt zweimal täglich 2,5 mg Rivaroxaban plus DAPT (doppelte Thrombozytenaggregationshemmung, d. h. 75 mg Clopidogrel [oder alternativer P2Y₁₂-Inhibitor] plus niedrig dosiertes Acetylsalicylsäure [ASS]) über einen Zeitraum von 1 6 oder 12 Monate lang, gefolgt von Rivaroxaban 15 mg (oder 10 mg für Probanden mit einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min) einmal täglich plus niedrig dosiertem ASS. Gruppe 3 erhielt 1, 6 oder 12 Monate lang eine dosisangepasste VKA plus DAPT, gefolgt von einer dosisangepassten VKA plus niedrig dosiertem ASS.

Der primäre Sicherheitsendpunkt, klinisch signifikante Blutungsereignisse, trat bei 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) und 167 (24,0 %) Probanden in 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 (zusammengesetzt aus kardiovaskulären Ereignissen wie kardiovaskulärem Tod, MI oder Schlaganfall) trat bei 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) bzw. 36 (5,2 %) Probanden in Gruppe 1, Gruppe 2 und Gruppe 3 auf. Jede der Rivaroxaban-Therapien zeigte eine signifikante Verringerung klinisch

signifikanter Blutungsereignisse im Vergleich zur VKA-Therapie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterzogen hatten.

Das primäre Ziel von PIONEER AF-PCI war die Bewertung der Sicherheit. Die Daten zur Wirksamkeit (einschließlich thromboembolischer Ereignisse) in dieser Population sind begrenzt.

Behandlung von TVT, Lungenembolie und Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie

Das klinische Programm zu Rivaroxaban wurde konzipiert, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei der initialen und fortgesetzten Behandlung von akuter TVT und Lungenembolie sowie bei der Prävention von Rezidiven nachzuweisen.

Über 12.800 Patienten wurden in vier randomisierten kontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension und Einstein Choice) untersucht, zusätzlich wurde eine vordefinierte gepoolte Analyse der Studien Einstein DVT und Einstein PE durchgeführt. Die gesamte kombinierte Behandlungsdauer in allen Studien betrug bis zu 21 Monate.

In der Einstein-DVT-Studie wurden 3.449 Patienten mit akuter TVT hinsichtlich der Behandlung der TVT und der Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie untersucht (Patienten mit symptomatischer Lungenembolie wurden von dieser Studie ausgeschlossen). Die Behandlungsdauer betrug je nach klinischer Beurteilung des Prüfarztes 3, 6 oder 12 Monate.

Für die ersten drei Wochen der Behandlung der akuten TVT wurden zweimal täglich 15 mg Rivaroxaban verabreicht. Anschließend wurde einmal täglich 20 mg Rivaroxaban verabreicht.

In der Einstein-PE-Studie wurden 4.832 Patienten mit akuter Lungenembolie hinsichtlich der Behandlung der Lungenembolie und der Prävention einer erneuten TVT und Lungenembolie untersucht. Die Behandlungsdauer betrug je nach klinischer Beurteilung des Prüfarztes 3, 6 oder 12 Monate.

Zur Erstbehandlung der akuten Lungenembolie wurden drei Wochen lang zweimal täglich 15 mg Rivaroxaban verabreicht. Anschließend wurde einmal täglich 20 mg Rivaroxaban verabreicht.

Sowohl in der Einstein-DVT- als auch in der Einstein-PE-Studie bestand das Vergleichsbehandlungsschema aus einer mindestens 5-tägigen Gabe von Enoxaparin in Kombination mit einer Vitamin-K-Antagonisten-Behandlung, bis der PT/INR-Wert im therapeutischen Bereich ($\geq 2,0$) lag. Die Behandlung wurde mit einer dosisangepassten Vitamin-K-Antagonisten-Gabe fortgesetzt, um die PT/INR-Werte im therapeutischen Bereich von 2,0 bis 3,0 zu halten.

In der Einstein-Extension-Studie wurden 1.197 Patienten mit TVT oder Lungenembolie hinsichtlich der Prävention von rezidivierender TVT und Lungenembolie untersucht. Die Behandlungsdauer betrug weitere 6 oder 12 Monate bei Patienten, die eine 6- bis 12-monatige Behandlung wegen venöser Thromboembolie abgeschlossen hatten, je nach klinischer Beurteilung des Prüfarztes. Rivaroxaban 20 mg einmal täglich wurde mit Placebo verglichen.

Einstein DVT, PE und Extension verwendeten dieselben vordefinierten primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine symptomatische rezidivierende VTE, definiert als eine Kombination aus rezidivierender TVT oder tödlicher oder nicht tödlicher Lungenembolie. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wurde definiert als eine Kombination aus rezidivierender TVT, nicht tödlicher Lungenembolie und Gesamtmortalität.

In der Einstein Choice-Studie wurden 3.396 Patienten mit bestätigter symptomatischer TVT und/oder Lungenembolie, die eine 6- bis 12-monatige Antikoagulationstherapie abgeschlossen hatten, hinsichtlich der Prävention tödlicher Lungenembolien oder nicht tödlicher symptomatischer rezidivierender TVT oder Lungenembolien untersucht. Patienten mit einer Indikation für eine fortgesetzte therapeutische Antikoagulation wurden von 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 war eine symptomatische rezidivierende VTE, definiert als eine Kombination aus rezidivierender TVT oder tödlicher oder nicht tödlicher Lungenembolie.

In der Einstein-DVT-Studie (siehe Tabelle 6) erwies sich Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts als nicht unterlegen gegenüber Enoxaparin/VKA ($p < 0,0001$ (Test auf Nichtunterlegenheit); HR: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (Test auf Überlegenheit)). Der vorab festgelegte klinische Nettonutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungsereignisse) wurde mit einer HR von 0,67 ((95 % KI: 0,47–0,95), nominaler p-Wert $p = 0,027$) zugunsten von Rivaroxaban angegeben. Die INR-Werte lagen während der durchschnittlichen Behandlungsdauer von 189 Tagen zu 60,3 % im therapeutischen Bereich und in den Gruppen mit einer geplanten Behandlungsdauer von 3, 6 und 12 Monaten zu 55,4 %, 60,1 % bzw. 62,8 %. In der Enoxaparin/VKA-Gruppe gab es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Niveau der mittleren TTR (Zeit im Ziel-INR-Bereich von 2,0 bis 3,0) in den gleich großen Tertilen und der Inzidenz der rezidivierenden VTE ($P = 0,932$ für die Interaktion). Innerhalb des höchsten Tertils nach Zentrum betrug die HR für Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,69 (95 % CI: 0,35–1,35).

Die Inzidenzraten für den primären Sicherheitsendpunkt (schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutungsereignisse) sowie für den sekundären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungsereignisse) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Tabelle 6: Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse aus der Phase-III-Studie Einstein DVT

Studienpopulation	3.449 Patienten mit symptomatischer akuter tiefer Venenthrombose	
Behandlungsdosis und -dauer	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 Lungenembolie	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatische Lungenembolie und TVT	1 (0,1 %)	0
Tödliche Lungenembolie/Tod, bei dem eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Schwere Blutungen	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Enoxaparin für mindestens 5 Tage, überlappend mit und gefolgt von VKA

* $p < 0,0001$ (Nichtunterlegenheit gegenüber einem vorab festgelegten HR von 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (Überlegenheit)

In der Einstein-PE-Studie (siehe Tabelle 7) erwies sich Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts als nicht unterlegen gegenüber Enoxaparin/VKA ($p=0,0026$ (Test auf Nichtunterlegenheit); HR: 1,123 (0,749–1,684)). Der vorab festgelegte klinische Nettonutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungsereignisse) wurde mit einer HR von 0,849 (95 % KI: 0,633 – 1,139), nominalem p-Wert $p = 0,275$ angegeben. Die INR-Werte lagen während der durchschnittlichen Behandlungsdauer von 215 Tagen zu 63 % im therapeutischen Bereich und in den Gruppen mit einer geplanten Behandlungsdauer von 3, 6 und 12 Monaten zu 57 %, 62 % bzw. 65 %. In der Enoxaparin/VKA-Gruppe gab es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Niveau der

mittleren TTR (Zeit im Ziel-INR-Bereich von 2,0–3,0) in den gleich großen Tertilen und der „-Inzidenz der rezidivierenden VTE (p = 0,082 für die Interaktion). Innerhalb des höchsten Tertils nach Zentrum betrug die HR für Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277–1,484).

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

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

Studienpopulation	4.832 Patienten mit akuter symptomatischer Lungenembolie	
Behandlungsdosis und -dauer	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 Lungenembolie	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatische Lungenembolie und TVT	0	2 (<0,1 %)
Tödliche Lungenembolie/Tod, bei dem eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Schwere Blutungen	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparin für mindestens 5 Tage, überlappend mit und gefolgt von VKA

*p < 0,0026 (Nichtunterlegenheit gegenüber einem vorab festgelegten HR von 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Es wurde eine vorab festgelegte gepoolte Analyse der Ergebnisse der Einstein-DVT- und Einstein-PE-Studien durchgeführt (siehe Tabelle 8).

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

Studienpopulation	8.281 Patienten mit akuter symptomatischer TVT oder Lungenembolie	
Behandlungsdosis und -dauer	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 PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatische Lungenembolie und TVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Tödliche Lungenembolie/Tod, bei dem eine Lungenembolie nicht	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)

ausgeschlossen werden kann		
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Schwere Blutungen	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Enoxaparin für mindestens 5 Tage, überlappend mit und gefolgt von VKA

* $p < 0,0001$ (Nichtunterlegenheit gegenüber einem vorab festgelegten HR von 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Der vorab festgelegte klinische Nettonutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungsereignisse) der gepoolten Analyse wurde mit einem HR von 0,771 (95 % KI: 0,614–0,967) angegeben, nominaler p-Wert $p = 0,0244$.

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

Tabelle 9: Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse aus der Phase-III-Einstein-Verlängerungsstudie

Studienpopulation	1.197 Patienten setzten die Behandlung und Prävention von wiederkehrenden venösen Thromboembolien fort	
Behandlungsdosis und -dauer	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 Lungenembolie	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Tödliche Lungenembolie/Tod, bei dem eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Schwere Blutungen	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)
Blutung		

a) Rivaroxaban 20 mg einmal täglich

* $p < 0,0001$ (Überlegenheit), HR: 0,185 (0,087 – 0,393)

In der Einstein Choice-Studie (siehe Tabelle 10) waren sowohl Rivaroxaban 20 mg als auch 10 mg hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts dem Acetylsalicylsäure 100 mg überlegen. Der primäre Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungsereignisse) war bei Patienten, die einmal täglich 20 mg bzw. 10 mg Rivaroxaban erhielten, ähnlich wie bei Patienten, die 100 mg Acetylsalicylsäure erhielten.

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

Studienpopulation	3.396 Patienten setzten die Prävention einer wiederkehrenden venösen Thromboembolie fort		
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 [Interquartilsbereich]	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 Lungenembolie	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Tödliche Lungenembolie/Tod, bei dem eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Symptomatische rezidivierende VTE, MI, Schlaganfall oder nicht-ZNS systemische Embolie	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Schwere Blutungen	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Symptomatische rezidivierende VTE oder schwere Blutungen (klinischer Nettonutzen)	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. ASA 100 mg einmal täglich; HR = 0,44 (0,27–0,71), p = 0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg einmal täglich vs. ASA 100 mg einmal täglich; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nominal)

Zusätzlich zum Phase-III-Programm EINSTEIN wurde eine prospektive, nicht-interventionelle, offene Kohortenstudie (XALIA) mit zentraler Ergebnisbewertung durchgeführt, die wiederkehrende VTE, schwere Blutungen und Todesfälle umfasste. 5.142 Patienten mit akuter TVT wurden in die Studie aufgenommen, um die langfristige Sicherheit von Rivaroxaban im Vergleich zur Standard-Antikoagulationstherapie in der klinischen Praxis zu untersuchen.

Die Raten für schwere Blutungen, rezidivierende VTE und Gesamtmortalität betrugen für Rivaroxaban 0,7 %, 1,4 % bzw. 0,5 %. Es gab Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen der Patienten, darunter Alter, Krebserkrankung und Nierenfunktionsstörung. Eine vorab festgelegte stratifizierte Propensity-Score-Analyse wurde verwendet, um die gemessenen Unterschiede in den Ausgangswerten zu bereinigen, aber trotz dieser Maßnahme können verbleibende Störfaktoren die Ergebnisse beeinflussen. Die adjustierten HRs beim Vergleich von Rivaroxaban und Standardtherapie für schwere Blutungen, rezidivierende VTE und Gesamtmortalität betrugen 0,77 (95 % KI 0,40–1,50) 0,91 (95 % KI 0,54–1,54) bzw. 0,51 (95 % KI 0,24–1,07).

Diese Ergebnisse in der klinischen Praxis stehen im Einklang mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei dieser Indikation.

In einer nicht-interventionellen Studie nach der Zulassung wurde Rivaroxaban bei mehr als 40.000 Patienten ohne Krebserkrankung in der Vorgeschichte aus vier Ländern zur Behandlung oder Prävention von TVT und Lungenembolie verschrieben. Die Ereignisraten pro 100 Patientenjahre für symptomatische/klinisch manifeste VTE/thromboembolische Ereignisse, die zu einer Krankenhausaufnahme 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 einer Ereignisrate pro 100 Patientenjahre von 0,31 (95 % KI 0,23–0,42) für intrakranielle Blutungen, 0,89 (95 % KI 0,67–1,17) bei gastrointestinalen Blutungen, 0,44 (95 % KI 0,26–0,74) bei urogenitalen Blutungen und 0,41 (95 % KI 0,31–0,54) bei sonstigen Blutungen.

Pädiatrische Population

Behandlung von VTE und Prävention von VTE-Rezidiven bei pädiatrischen Patienten

Insgesamt 727 Kinder mit bestätigter akuter VTE, von denen 528 Rivaroxaban erhielten, wurden in 6 offenen, multizentrischen pädiatrischen Studien untersucht. Die körpertgewichtsabhängige Dosierung bei Patienten von der Geburt bis zu einem Alter von weniger als 18 Jahren führte zu einer Rivaroxaban-Exposition, die derjenigen bei erwachsenen DVT-Patienten entsprach, die mit Rivaroxaban 20 mg einmal täglich behandelt wurden, wie in der Phase-III-Studie bestätigt wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Die Phase-III-Studie EINSTEIN Junior war eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene multizentrische klinische Studie an 500 pädiatrischen Patienten (im Alter von der Geburt bis < 18 Jahren) mit bestätigter akuter VTE.

Es nahmen 276 Kinder im Alter von 12 bis < 18 Jahren, 101 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, 69 Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren und 54 Kinder im Alter von < 2 Jahren.

Die Index-VTE wurde entweder als zentralvenöse Katheter-assoziierte VTE (CVC-VTE; 90/335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe, 37/165 Patienten in der Vergleichsgruppe), zerebrale Venen- und Sinusthrombose (CVST; 74/335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe, 43/165 Patienten in der Vergleichsgruppe) und alle anderen, einschließlich TVT und Lungenembolie (nicht-CVC-VTE; 171/335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe, 85/165 Patienten in der Vergleichsgruppe). Die häufigste Form der Indexthrombose bei Kindern im Alter von 12 bis < 18 Jahren war die Nicht-CVC-VTE bei 211 (76,4 %); bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren und im Alter von 2 bis < 6 Jahren war es bei 48 (47,5 %) bzw. 35 (50,7 %) eine CVST; und bei Kindern im Alter von < 2 Jahren war es bei 37 (68,5 %) eine CVC-VTE. In der Rivaroxaban-Gruppe gab es keine Kinder unter 6 Monaten mit CVST. 22 der Patienten mit CVST hatten eine ZNS-Infektion (13 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und 9 Patienten in der Vergleichsgruppe).

Bei 438 (87,6 %) Kindern wurde die VTE durch persistierende, transiente oder sowohl persistierende als auch transiente Risikofaktoren ausgelöst.

Die Patienten erhielten eine Initialbehandlung mit therapeutischen Dosen von UFH, LMWH oder Fondaparinux über mindestens 5 Tage und wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder eine an das Körpergewicht angepasste Dosis Rivaroxaban oder eine Vergleichsgruppe (Heparine, VKA) für eine Hauptstudienbehandlungsdauer von 3 Monaten (1 Monat für Kinder < 2 Jahre mit CVC-VTE) zu erhalten. Am Ende der Hauptbehandlungsphase der Studie wurde der diagnostische Bildgebungstest zur Bestimmung der VTE, der zu Studienbeginn durchgeführt worden war, wiederholt, sofern dies klinisch möglich war. Die Studienbehandlung konnte zu diesem Zeitpunkt beendet oder nach Ermessen des Prüfarztes bis zu insgesamt 12 Monaten (bei Kindern < 2 Jahren mit CVC-VTE bis zu 3 Monaten) fortgesetzt werden.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die symptomatische rezidivierende VTE. Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Kombination aus schweren Blutungen und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen (CRNMB). Alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden zentral von einem unabhängigen Ausschuss bewertet, der hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet war. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse sind in den Tabellen 11 und 12 unten aufgeführt.

Rezidivierende VTEs traten in der Rivaroxaban-Gruppe bei 4 von 335 Patienten und in der Vergleichsgruppe bei 5 von 165 Patienten auf. Der zusammengesetzte Endpunkt aus schweren

Blutungen und CRNMB wurde bei 10 von 329 Patienten (3 %), die mit Rivaroxaban behandelt wurden, und bei 3 von 162 Patienten (1,9 %), die mit dem Vergleichspräparat behandelt wurden, berichtet. Ein klinischer Nettonutzen (symptomatische rezidivierende VTE plus schwere Blutungsereignisse) wurde in der Rivaroxaban-Gruppe bei 4 von 335 Patienten und in der Vergleichsgruppe bei 7 von 165 Patienten berichtet. Eine Normalisierung der Thrombuslast bei wiederholter Bildgebung trat bei 128 von 335 Patienten unter Rivaroxaban-Behandlung und bei 43 von 165 Patienten in der Vergleichsgruppe auf. Diese Ergebnisse waren in den verschiedenen Altersgruppen im Allgemeinen ähnlich. In der Rivaroxaban-Gruppe traten bei 119 (36,2 %) Kindern unter der Behandlung Blutungen auf, in der Vergleichsgruppe waren es 45 (27,8 %) Kinder.

Tabelle 11: Wirksamkeitsergebnisse am Ende der Hauptbehandlungsphase

Ereignis	Rivaroxaban N=335*	Vergleichspräparat N=165*
Rezidivierende VTE (primärer Wirksamkeitseindpunkt)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % KI 1,2 % – 6,6 %)
Komposit: Symptomatische rezidivierende VTE + asymptomatische Verschlechterung bei wiederholter Bildgebung	5 (1,5 %, 95 % KI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % KI 1,6 % – 7,6 %)
Kombiniert: Symptomatische rezidivierende VTE + asymptomatische Verschlechterung + keine Veränderung bei wiederholter Bildgebung	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % KI 7,3 % – 17,4 %)
Normalisierung bei wiederholter Bildgebung	128 (38,2 %, 95 % KI 33,0 % – 43,5 %)	4 (26,1 %, 95 % KI 19,8 % – 33,0 %)
Kombiniert: Symptomatische rezidivierende VTE + schwerwiegend Blutung (klinischer Nettonutzen)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % KI 2,0 % – 8,4 %)
Tödliche oder nicht tödliche Lungenembolie	1 (0,3 %, 95 % KI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % KI 0,0 % – 3,1 %)

*FAS = vollständiger Analysesatz, alle randomisierten Kinder

Tabelle 12: Sicherheitsergebnisse am Ende der Hauptbehandlungsphase

	Rivaroxaban N=329*	Vergleichspräparat N=162*
Kombinierter Endpunkt: Schwere Blutungen + CRNMB (primärer Sicherheitsendpunkt Ergebnis)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % KI 0,5 % – 5,3 %)
Starke Blutungen	0 (0,0 %, 95 % KI 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % KI 0,2 % – 4,3 %)
Alle behandlungsbedingten Blutungen	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = Sicherheitsanalyseset, alle Kinder, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.

Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Rivaroxaban war bei der pädiatrischen VTE-Population und der DVT/PE-Population bei Erwachsenen weitgehend ähnlich, jedoch war der Anteil der Probanden mit Blutungen in der pädiatrischen VTE-Population höher als in der DVT/PE-Population bei Erwachsenen.

Patienten mit hochriskantem dreifach positivem Antiphospholipid-Syndrom

In einer vom Prüfer initiierten, randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit verblindeter Endpunktbewertung wurde Rivaroxaban bei Patienten mit Thrombose in der Vorgeschichte, diagnostiziertem Antiphospholipid-Syndrom und hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse (positiv für alle 3 Antiphospholipid-Tests: Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper). Die Studie wurde nach der Aufnahme von 120 Patienten vorzeitig abgebrochen, da es bei den Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe zu einer übermäßigen Häufung von Ereignissen kam. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 569 Tage. 59 Patienten wurden randomisiert und erhielten 20 mg Rivaroxaban (15 mg für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 50 ml/min) und 61 Patienten erhielten Warfarin (INR 2,0–3,0). Thromboembolische Ereignisse traten bei 12 % der Patienten auf, die randomisiert Rivaroxaban erhielten (4 ischämische Schlaganfälle und 3 Myokardinfarkte). Bei den Patienten, die randomisiert Warfarin erhielten, wurden keine Ereignisse berichtet. Schwere Blutungen traten bei 4 Patienten (7 %) der Rivaroxaban-Gruppe und bei 2 Patienten (3 %) der Warfarin-Gruppe auf.

Pädiatrische Population

Die Europäische Arzneimittelagentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Rivaroxaban in allen Untergruppen der pädiatrischen Population zur Prävention thromboembolischer Ereignisse ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Anwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Die folgenden Informationen basieren auf Daten, die bei Erwachsenen gewonnen wurden. Rivaroxaban wird schnell resorbiert, wobei die maximalen Konzentrationen (C_{max}) 2 bis 4 Stunden nach Einnahme der Tablette erreicht werden.

Die orale Resorption von Rivaroxaban ist nahezu vollständig und die orale Bioverfügbarkeit ist hoch (80–100 %) für die

2,5-mg- und 10-mg-Tabletten unabhängig davon, ob sie nüchtern oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit hat keinen Einfluss auf die AUC oder C_{max} von Rivaroxaban bei einer Dosis von 2,5 mg und 10 mg.

Aufgrund einer verringerten Resorption wurde für die 20-mg-Tablette unter Nüchternbedingungen eine orale Bioverfügbarkeit von 66 % ermittelt. Bei Einnahme von Rivaroxaban 20-mg-Tabletten zusammen mit Nahrung wurde im Vergleich zur Einnahme der Tablette unter Nüchternbedingungen ein Anstieg der mittleren AUC um 39 % beobachtet, was auf eine nahezu vollständige Resorption und eine hohe orale Bioverfügbarkeit hinweist. Rivaroxaban 15 mg ist zusammen mit Nahrung einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bei einer Dosierung von bis zu etwa 15 mg einmal täglich in nüchternem Zustand annähernd linear. Unter Nahrungsbedingungen zeigten Rivaroxaban-Tabletten zu 10 mg, 15 mg und 20 mg eine Dosisproportionalität. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Auflösung begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei steigender Dosis.

Die Variabilität der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist moderat, mit einer interindividuellen Variabilität (CV%) zwischen 30 % und 40 %.

Die Absorption von Rivaroxaban hängt vom Ort seiner Freisetzung im Magen-Darm-Trakt ab. Bei Freisetzung von Rivaroxaban-Granulat im proximalen Dünndarm wurde eine Verringerung der AUC und C_{max} um 29 % bzw. 56 % im Vergleich zur Tablette berichtet. Die Exposition wird weiter verringert, wenn Rivaroxaban im distalen Dünndarm oder im aufsteigenden Dickdarm freigesetzt wird. Daher sollte die Verabreichung von Rivaroxaban distal zum Magen vermieden werden, da dies

zu einer verminderten Resorption und einer damit verbundenen geringeren Rivaroxaban-Exposition führen kann.

Die Bioäquivalenz wurde für die orodispersierbare Filmformulierung im Vergleich zur Tablette bei einer Dosis von 10 mg im nüchternen Zustand sowie bei einer Dosis von 20 mg im gesättigten Zustand nachgewiesen.

Pädiatrische Population

Kinder erhielten Rivaroxaban-Tabletten oder -Suspension zum Einnehmen während oder kurz nach der Mahlzeit oder Nahrungsaufnahme und mit einer typischen Flüssigkeitsmenge, um eine zuverlässige Dosierung bei Kindern sicherzustellen. Wie bei Erwachsenen wird Rivaroxaban nach oraler Verabreichung als Tablette oder Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Kindern leicht resorbiert. Es wurde kein Unterschied in der Resorptionsrate oder im Ausmaß der Resorption zwischen der Tablette und dem Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen beobachtet. Es liegen keine PK-Daten nach intravenöser Verabreichung an Kinder vor, sodass die absolute Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban bei Kindern unbekannt ist. Es wurde eine Abnahme der relativen Bioverfügbarkeit bei steigenden Dosen (in mg/kg Körpergewicht) festgestellt, was auf Absorptionsbeschränkungen bei höheren Dosen hindeutet, selbst wenn diese zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Rivaroxaban 15 mg Schmelztabletten sollten zusammen mit einer Mahlzeit oder mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung bei Erwachsenen ist mit etwa 92 % bis 95 % hoch, wobei Serumalbumin die Hauptbindungskomponente ist. Das Verteilungsvolumen ist moderat, wobei V_{ss} etwa 50 Litern.

Pädiatrische Population

In-vitro-Daten zeigen keine relevanten Unterschiede in der Plasmaproteinbindung von Rivaroxaban bei Kindern verschiedener Altersgruppen im Vergleich zu Erwachsenen. Es liegen keine PK-Daten nach intravenöser Verabreichung von Rivaroxaban an Kinder vor. V_{ss} geschätzt mittels Populations-PK-Modellierung bei Kindern (Altersbereich 0 bis < 18 Jahre) nach oraler Verabreichung von Rivaroxaban ist abhängig vom Körpergewicht und kann mit einer allometrischen Funktion beschrieben werden, mit einem Durchschnitt von 113 L für einen Probanden mit einem Körpergewicht von 82,8 kg.

Biotransformation und Elimination

Bei Erwachsenen werden etwa 2/3 der verabreichten Rivaroxaban-Dosis metabolisch abgebaut, wobei die Hälfte über die Nieren und die andere Hälfte über den Stuhl ausgeschieden wird. Das letzte Drittel der verabreichten Dosis wird als unveränderter Wirkstoff direkt über die Nieren in den Urin ausgeschieden, hauptsächlich über die aktive renale Sekretion.

Rivaroxaban wird über CYP3A4, CYP2J2 und CYP-unabhängige Mechanismen metabolisiert. Der oxidative Abbau der Morpholinon-Gruppe und die Hydrolyse der Amidbindungen sind die wichtigsten Orte der Biotransformation. Basierend auf *In-vitro*-Untersuchungen ist Rivaroxaban ein Substrat der Transporterproteine P-gp (P-Glykoprotein) und Bcrp (Brustkrebs-Resistenzprotein).

Unverändertes Rivaroxaban ist die wichtigste Verbindung im menschlichen Plasma, wobei keine bedeutenden oder aktiven zirkulierenden Metaboliten vorhanden sind. Mit einer systemischen Clearance von etwa 10 l/h kann Rivaroxaban als Substanz mit geringer Clearance eingestuft werden.

Nach intravenöser Verabreichung einer Dosis von 1 mg beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 4,5 Stunden. Nach oraler Verabreichung wird die Elimination durch die Absorptionsrate begrenzt. Die Elimination von Rivaroxaban aus dem Plasma erfolgt bei jungen Menschen mit einer terminalen Halbwertszeit von 5 bis 9 Stunden und bei älteren Menschen mit einer terminalen Halbwertszeit von 11 bis 13 Stunden.

Pädiatrische Population

Es liegen keine spezifischen Daten zum Metabolismus bei Kindern vor. Es liegen keine PK-Daten nach intravenöser Verabreichung von Rivaroxaban an Kinder vor. Die über Populations-PK-Modellierung bei Kindern (Altersgruppe 0 bis < 18 Jahre) nach oraler Verabreichung von Rivaroxaban geschätzte CL ist vom Körpergewicht abhängig und kann mit einer allometrischen Funktion beschrieben werden, mit einem Durchschnitt von 8 l/h für einen Probanden mit einem Körpergewicht von 82,8 kg. Die geometrischen Mittelwerte für die über Populations-PK-Modellierung geschätzten Dispositionshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) nehmen mit abnehmendem Alter ab und reichen von 4,2 Stunden bei Jugendlichen über etwa 3 Stunden bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren bis hin zu 1,9 bzw. 1,6 Stunden bei Kindern im Alter von 0,5 bis < 2 Jahren bzw. unter 0,5 Jahren.

Besondere Populationen

Geschlecht

Bei Erwachsenen gab es keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Eine explorative Analyse ergab keine relevanten Unterschiede in der Rivaroxaban-Exposition zwischen männlichen und weiblichen Kindern.

Ältere Patienten

Ältere Patienten wiesen höhere Plasmakonzentrationen auf als jüngere Patienten, wobei die mittleren AUC-Werte etwa 1,5-fach höher waren, was hauptsächlich auf eine verringerte (scheinbare) Gesamt- und renale Clearance zurückzuführen ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Unterschiedliche Gewichtsklassen

Bei Erwachsenen hatten extreme Körpergewichte (< 50 kg oder > 120 kg) nur einen geringen Einfluss auf die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen (weniger als 25 %). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Bei Kindern wird Rivaroxaban auf der Grundlage des Körpergewichts dosiert. Eine explorative Analyse ergab keinen relevanten Einfluss von Untergewicht oder Adipositas auf die Rivaroxaban-Exposition bei Kindern.

Interethnische Unterschiede

Bei Erwachsenen wurden keine klinisch relevanten interethnischen Unterschiede zwischen kaukasischen, afroamerikanischen, hispanischen, japanischen oder chinesischen Patienten hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Rivaroxaban beobachtet.

Eine explorative Analyse ergab keine relevanten interethnischen Unterschiede in der Rivaroxaban-Exposition bei japanischen, chinesischen oder asiatischen Kindern außerhalb Japans und Chinas im Vergleich zur jeweiligen gesamten pädiatrischen Population.

Leberfunktionsstörung

Erwachsene Patienten mit Leberzirrhose und leichter Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child-Pugh-Klasse A) zeigten nur geringfügige Veränderungen in der Pharmakokinetik von Rivaroxaban (durchschnittlich 1,2-fache Erhöhung der Rivaroxaban-AUC), die nahezu mit denen der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe vergleichbar waren. Bei Patienten mit Leberzirrhose und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child-Pugh-Klasse B) war die mittlere Rivaroxaban-AUC signifikant erhöht um

2,3-fach im Vergleich zu gesunden Probanden. Die ungebundene AUC war um das 2,6-fache erhöht. Diese Patienten wiesen ebenfalls eine verminderte renale Elimination von Rivaroxaban auf, ähnlich wie Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.

Die Hemmung der Faktor-Xa-Aktivität war bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 2,6 erhöht; die Verlängerung der PT war ebenfalls um den Faktor 2,1 erhöht. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung reagierten

empfindlicher auf Rivaroxaban, was zu einer steileren PK/PD-Beziehung zwischen Konzentration und PT führte.

Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko einhergehen, einschließlich Patienten mit Leberzirrhose der Klassen B und C nach Child-Pugh (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern mit Leberfunktionsstörungen vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Erwachsenen kam es zu einem Anstieg der Rivaroxaban-Exposition, der mit einer Abnahme der Nierenfunktion korrelierte, gemessen anhand der Kreatinin-Clearance. Bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance

50–80 ml/min), mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) und schwerer (Kreatinin-Clearance

15–29 ml/min) erhöhten sich die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen (AUC) um das 1,4-, 1,5- bzw.

1,6-Fache. Die entsprechenden Erhöhungen der pharmakodynamischen Wirkungen waren

ausgeprägter. Bei Personen mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung war die Gesamthemmung 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 in ähnlicher Weise um den Faktor 1,3, 2,2 bzw. 2,4 erhöht.

Es liegen keine Daten zu Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 15 ml/min vor.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen.

Rivaroxaban ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min 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 m²) vor.

Pharmakokinetische Daten bei Patienten

Bei Patienten, die Rivaroxaban zur Behandlung einer akuten TVT in einer Dosierung von 20 mg einmal täglich erhielten, betrug die geometrische mittlere Konzentration (90 %-Vorhersageintervall) 2 bis 4 Stunden und etwa 24 Stunden nach der Dosis (was in etwa den maximalen und minimalen Konzentrationen während des Dosierungsintervalls entspricht) 215 (22 bis 535) bzw. 32 (6–239) mcg/l.

Bei pädiatrischen Patienten mit akuter VTE, die eine an das Körpergewicht angepasste Rivaroxaban-Dosis erhielten, die zu einer ähnlichen Exposition wie bei erwachsenen DVT-Patienten führte, die eine Dosis von 20 mg einmal täglich erhielten, sind die geometrischen Mittelkonzentrationen (90 %-Intervall) zu den Probenahmezeitpunkten, die in etwa die maximalen und minimalen Konzentrationen während des Dosierungsintervalls darstellen, in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Zusammenfassende Statistik (geometrischer Mittelwert (90 %-Intervall)) der Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen im Steady State (mcg/l) nach Dosierungsschema und Alter

Zeitintervalle								
n.d.	N	12 - &lt; 18 Jahre	N	6 -&lt; 12 Jahre				
2,5–4 Stunden nach der Mahlzeit	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 Stunden nach der Mahlzeit	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
zweimal täglich	N	6–&lt; 12 Jahre	N	2 -&lt; 6 Jahre	N	0,5–2 Jahre		

2,5–4 Stunden nach der Geburt	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n.c.		
10–16 Stunden nach der Mahlzeit	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 -&lt; 6 Jahre	N	Geburt – &lt; 2 Jahre	N	0,5 -&lt; 2 Jahre	N	Geburt – &lt; 0,5 Jahre
0,5–3 Stunden nach der Geburt	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 Stunden nach der Mahlzeit	3	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.c. = nicht berechnet
Werte unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) wurden für die Berechnung der Statistiken durch 1/2 LLOQ ersetzt (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Pharmakokinetisch-pharmakodynamische Beziehung

Die pharmakokinetisch-pharmakodynamische (PK/PD) Beziehung zwischen der Rivaroxaban-Plasmakonzentration und mehreren PD-Endpunkten (Faktor-Xa-Hemmung, PT, aPTT, Heptest) wurde nach Verabreichung einer breiten Dosisbandbreite (5–30 mg zweimal täglich) untersucht. Die Beziehung zwischen der Rivaroxaban-Konzentration und der Faktor-Xa-Aktivität ließ sich am besten durch ein Emax-Modell beschreiben. Für die PT beschrieb das lineare Intercept-Modell die Daten im Allgemeinen besser. Je nach den verwendeten PT-Reagenzien unterschied sich die Steigung erheblich. Bei Verwendung von Neoplastin-PT betrug die Ausgangs-PT etwa 13 s und die Steigung etwa 3 bis 4 s/(100 mcg/l). Die Ergebnisse der PK/PD-Analysen in Phase II und III stimmten mit den bei gesunden Probanden ermittelten Daten überein.

Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Indikation zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen.

5.3 Präklinische Sicherheitsdaten

Nichtklinische Daten zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Einzeldosis-Toxizität, Phototoxizität, Genotoxizität, Karzinogenitätspotenzial und Jugendtoxizität.

Die in Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung beobachteten Wirkungen waren hauptsächlich auf die übermäßige pharmakodynamische Aktivität von Rivaroxaban zurückzuführen. Bei Ratten wurden bei klinisch relevanten Expositionskonzentrationen erhöhte IgG- und IgA-Plasmaspiegel beobachtet.

Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, die mit dem pharmakologischen Wirkmechanismus von Rivaroxaban zusammenhängt (z. B. hämorrhagische Komplikationen). Bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen wurden Embryo-Fötus-Toxizität (Verlust nach der Implantation, verzögerte/fortgeschrittene Ossifikation, multiple helle Flecken in der Leber) und eine erhöhte Inzidenz häufiger Fehlbildungen sowie Veränderungen der Plazenta beobachtet. In der prä-

und postnatalen Studie an Ratten wurde bei Dosen, die für die Muttertiere toxisch waren, eine verminderte Lebensfähigkeit der Nachkommen beobachtet.

Rivaroxaban wurde bei jugendlichen Ratten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 3 Monaten ab dem 4. postnatalen Tag getestet und zeigte einen nicht dosisabhängigen Anstieg der periinsulären Blutungen. Es wurden keine Hinweise auf eine zielorganspezifische Toxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der Hilfsstoffe

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Povidon K30
Macrogolglycerolhydroxystearat
Natriumlaurylsulfat
Sucralose
Maltodextrin
Rotes Eisenoxid
Pfefferminzaroma
Triethylcitrat
Glycerin

6.2 Unverträglichkeiten

Nicht zutreffend.

6.3 Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Lagerung

Das Produkt sollte in der Originalverpackung gelagert werden und erfordert keine besonderen Temperaturbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Schmelztablette ist in einer 4-lagigen Laminatverpackung (d. h. Papier/PET/Alu/PE-Beutel) verpackt.

Packungsgröße

10 Schmelztabletten
30 Schmelztabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Handhabung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind gemäß den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7 ZULASSUNGSINHABER

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
Nummer 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

9. DATUM DER ERSTMALIGEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 19. September 2025

10. DATUM DER ÜBERARBEITUNG DES TEXTES

NAME DES ARZNEIMITTELS

Svariya 20 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette Schmelztablette 20 mg Rivaroxaban.

Hilfsstoff mit bekannter Wirkung

Jede Schmelztablette Schmelztablette 0,250 mg Macrogolglycerolhydroxystearat, siehe Abschnitt 4.4.

Die vollständige Liste der Hilfsstoffe finden Sie in Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Hellrote, rechteckige, im Mund zergehende dünne Folie. Jede Folie ist ca. 28 x 40 mm groß und **0,080 mm dick**.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Therapeutische Indikationen

Erwachsene

Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, vorangegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke.

Behandlung von tiefer Venenthrombose (DVT) und Lungenembolie (PE) sowie Prävention von wiederkehrender DVT und PE bei Erwachsenen. (Siehe Abschnitt 4.4 für hämodynamisch instabile PE-Patienten.)

Pädiatrische Population

Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) und Prävention von VTE-Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht über 50 kg nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg einmal täglich, was auch der empfohlenen Höchstdosis entspricht.

Die Therapie mit Svariya sollte langfristig fortgesetzt werden, sofern der Nutzen der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien das Blutungsrisiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Svariya sofort einnehmen und am nächsten Tag mit der empfohlenen einmal täglichen Einnahme fortfahren. Die Dosis sollte nicht innerhalb desselben Tages verdoppelt werden, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Behandlung von TVT, Behandlung von Lungenembolie und Prävention von wiederkehrenden TVT und Lungenembolien bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis für die Erstbehandlung einer akuten TVT oder Lungenembolie beträgt 15 mg zweimal täglich während der ersten drei Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich zur Fortsetzung der Behandlung und zur Prävention einer erneuten TVT und Lungenembolie.

Bei Patienten mit TVT oder Lungenembolie, die durch schwerwiegende vorübergehende Risikofaktoren (z. B. kürzlich durchgeführte größere Operation oder Trauma) ausgelöst wurden, sollte eine kurze Therapiedauer (mindestens 3 Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit ausgelöster TVT oder Lungenembolie, die nicht mit schwerwiegenden vorübergehenden Risikofaktoren in Zusammenhang stehen, mit nicht ausgelöster TVT oder Lungenembolie oder mit wiederkehrender TVT oder Lungenembolie in der Anamnese sollte eine längere Therapiedauer in Betracht gezogen werden.

Wenn eine verlängerte Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie angezeigt ist (nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie wegen TVT oder Lungenembolie), beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Bei Patienten, bei denen das Risiko einer wiederkehrenden TVT oder Lungenembolie als hoch eingeschätzt wird, z. B. bei Patienten mit komplizierten Begleiterkrankungen oder bei Patienten, bei denen unter einer verlängerten Prävention mit Svariya 10 mg einmal täglich eine wiederkehrende TVT oder Lungenembolie aufgetreten ist, sollte eine Dosis von Svariya 20 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden.

Die Dauer der Therapie und die Dosisfindung sollten nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegenüber dem Blutungsrisiko individuell festgelegt werden (siehe Abschnitt 4.4).

	Zeitraum	Dosierungsschema	Gesamt-Tagesdosis
Behandlung und Prävention von wiederkehrenden TVT und Lungenembolien	Tag 1–21	15 mg zweimal täglich	30
	Ab Tag 22	20 mg einmal täglich	20 mg
Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie	Nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie wegen TVT oder Lungenembolie	10 mg einmal täglich oder 20 mg einmal täglich	10 mg oder 20 mg

Wenn während der Behandlungsphase mit zweimal täglich 15 mg (Tag 1–21) eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Svariya sofort einnehmen, um die Einnahme von 30 mg Svariya pro Tag sicherzustellen. In diesem Fall können zwei 15-mg-Schmelztabletten auf einmal eingenommen werden. Der Patient sollte am folgenden Tag mit der regulären zweimal täglichen Einnahme von 15 mg wie empfohlen fortfahren. Wenn während der einmal täglichen Behandlungsphase eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Svariya sofort einnehmen und am folgenden Tag mit der einmal täglichen Einnahme wie empfohlen fortfahren. Die Dosis sollte nicht innerhalb desselben Tages verdoppelt werden, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Behandlung von VTE und Prävention eines erneuten Auftretens von VTE bei Kindern und Jugendlichen

Die Behandlung mit Svariya bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sollte nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulanzenbehandlung begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Dosis für Kinder und Jugendliche wird auf der Grundlage des Körpergewichts berechnet.

- Körpergewicht von 30 bis 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.

Svariya-Filme sollten nicht an Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg verschrieben werden.

Das Gewicht eines Kindes sollte überwacht und die Dosis regelmäßig überprüft werden. Damit soll sichergestellt werden, dass eine therapeutische Dosis aufrechterhalten wird. Dosisanpassungen sollten ausschließlich auf der Grundlage von Veränderungen des Körpergewichts vorgenommen werden.

Die Behandlung sollte bei Kindern und Jugendlichen mindestens 3 Monate lang fortgesetzt werden. Die Behandlung kann bei klinischer Notwendigkeit auf bis zu 12 Monate verlängert werden. Es liegen keine Daten bei Kindern vor, die eine Dosisreduktion nach 6-monatiger Behandlung unterstützen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Therapie nach 3 Monaten sollte individuell unter Berücksichtigung des Risikos einer erneuten Thrombose gegenüber dem potenziellen Blutungsrisiko bewertet werden.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die vergessene Dosis so bald wie möglich nach dem bemerken eingenommen werden, 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 sollte nicht zwei Dosen einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

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

- Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie:
Die VKA-Behandlung sollte abgebrochen und die Therapie mit Svariya begonnen werden, wenn der International Normalised Ratio (INR) $\leq 3,0$ beträgt.
- Behandlung von TVT, Lungenembolie und Prävention von Rezidiven bei Erwachsenen sowie Behandlung von VTE und Prävention von Rezidiven bei pädiatrischen Patienten:
Die VKA-Behandlung sollte abgebrochen und die Svariya-Therapie begonnen werden, sobald der INR-Wert $\leq 2,5$ beträgt.

Bei der Umstellung von Patienten von VKA auf Svariya werden die INR-Werte nach der Einnahme von Svariya fälschlicherweise erhöht sein. Der INR-Wert ist zur Messung der gerinnungshemmenden Wirkung von Svariya nicht geeignet und sollte daher nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Während der Umstellung von Svariya auf VKA besteht die Möglichkeit einer unzureichenden Antikoagulation. Während der Umstellung auf ein anderes Antikoagulans sollte eine kontinuierliche ausreichende Antikoagulation sichergestellt werden. Es ist zu beachten, dass Svariya zu einem erhöhten INR-Wert beitragen kann.

Bei Patienten, die von Svariya auf VKA umgestellt werden, sollte VKA gleichzeitig verabreicht werden, bis der INR-Wert $\geq 2,0$ ist. In den ersten beiden Tagen der Umstellungsphase sollte die Standard-Anfangsdosis von VKA verwendet werden, gefolgt von einer VKA-Dosierung gemäß den INR-Testergebnissen. Während Patienten sowohl Svariya als auch VKA einnehmen, sollte der INR-Wert frühestens 24 Stunden nach der vorherigen Dosis, jedoch vor der nächsten Dosis Svariya gemessen werden. Nach Absetzen von Svariya kann der INR-Test mindestens 24 Stunden nach der letzten Dosis zuverlässig durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Pädiatrische Patienten:

Kinder, die von Svariya auf VKA umgestellt werden, müssen Svariya nach der ersten Dosis VKA noch 48 Stunden lang weiter einnehmen. Nach 2 Tagen der gleichzeitigen Verabreichung sollte vor der nächsten geplanten Dosis Svariya ein INR-Wert bestimmt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Svariya und VKA sollte fortgesetzt werden, bis der INR-Wert $\geq 2,0$ beträgt. Nach

Absetzen von Svariya kann der INR-Test 24 Stunden nach der letzten Dosis zuverlässig durchgeführt werden (siehe oben und Abschnitt 4.5).

Umstellung von parenteralen Antikoagulanzen auf Svariya

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die derzeit ein parenterales Antikoagulans erhalten, ist das parenterale Antikoagulans abzusetzen und Svariya 0 bis 2 Stunden vor dem Zeitpunkt der nächsten geplanten Verabreichung des parenteralen Arzneimittels (z. B. niedermolekulare Heparine) oder zum Zeitpunkt des Absetzens eines kontinuierlich verabreichten parenteralen Arzneimittels (z. B. intravenöses unfractioniertes Heparin) zu beginnen.

Umstellung von Svariya auf parenterale Antikoagulanzen

Setzen Sie Svariya ab und verabreichen Sie die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans zum Zeitpunkt der nächsten Svariya-Dosis.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Erwachsene:

Begrenzte klinische Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) deuten darauf hin, dass die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen signifikant erhöht sind. Daher ist Svariya 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 mäßiger (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) oder schwerer (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

- Zur Prävention 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, zur Behandlung von Lungenembolie und zur Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie: Patienten sollten in den ersten 3 Wochen zweimal täglich mit 15 mg behandelt werden. Danach, wenn die empfohlene Dosis 20 mg einmal täglich beträgt, sollte eine Reduzierung der Dosis von 20 mg einmal täglich auf 15 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden, wenn das bewertete Blutungsrisiko des Patienten das Risiko einer wiederkehrenden TVT und Lungenembolie überwiegt. Die Empfehlung zur Anwendung von 15 mg basiert auf pharmakokinetischen Modellen und wurde in diesem klinischen Umfeld nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).
Wenn die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich beträgt, ist keine Dosisanpassung gegenüber der empfohlenen Dosis erforderlich.

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

Pädiatrische Population:

- Kinder und Jugendliche mit leichter Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate 50–80 ml/min/1,73 m²): Basierend auf Daten bei Erwachsenen und begrenzten Daten bei pädiatrischen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
- Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²): Svariya wird nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Svariya ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko einhergehen, einschließlich Patienten mit Leberzirrhose der Stadien B und C nach Child-Pugh (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern mit Leberfunktionsstörungen vor.

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2)

Körpergewicht

Keine Dosisanpassung für Erwachsene (siehe Abschnitt 5.2)

Bei pädiatrischen Patienten wird die Dosis auf der Grundlage des Körpergewichts bestimmt.

Geschlecht

Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

Svariya kann bei Patienten, die möglicherweise eine Kardioversion benötigen, begonnen oder fortgesetzt werden.

Bei einer transösophagealen echokardiographisch (TEE) gesteuerten Kardioversion bei Patienten, die zuvor nicht mit Antikoagulanzen behandelt wurden, sollte die Behandlung mit Svariya mindestens 4 Stunden vor der Kardioversion begonnen werden, um eine ausreichende Antikoagulation sicherzustellen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Bei allen Patienten sollte vor der Kardioversion bestätigt werden, dass der Patient Svariya wie verschrieben eingenommen hat. Entscheidungen über den Beginn und die Dauer der Behandlung sollten unter Berücksichtigung der etablierten Leitlinienempfehlungen für die Antikoagulationstherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, getroffen werden.

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI (perkutanen Koronarintervention) mit Stentimplantation unterziehen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer reduzierten Dosis von 15 mg Rivaroxaban einmal täglich (oder 10 mg Rivaroxaban einmal täglich bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung [Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min]) zusätzlich zu einem P2Y₁₂-Inhibitor für maximal 12 Monate bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die eine orale Antikoagulation benötigen und sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei Kindern im Alter von 0 bis < 18 Jahren zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren für andere Indikationen als die Behandlung von VTE und die Prävention eines erneuten Auftretens von VTE nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Svariya 20 mg Schmelztabletten sind zum Einnehmen bestimmt und sollten mit einer Mahlzeit und mit oder ohne Wasser eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Schmelztablette sollte im Mund des Patienten zergehen, bevor sie mit Speichel geschluckt wird.

- a) Zum Öffnen des Beutels muss dieser mit der kürzeren Seite nach oben gehalten werden, die mit einem Pfeil markiert ist.
- b) Der Beutel muss dann durch vorsichtiges Auseinanderziehen beider Teile an der Pfeilmarkierung geöffnet werden. Jeder Teil sollte zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten werden, wobei für jeden Teil eine Hand verwendet wird.
- c) Beide Teile des Beutels müssen in entgegengesetzte Richtungen aufgerissen werden, bis sie vollständig voneinander getrennt sind. Die Schmelztablette liegt dann frei und befindet sich auf einer der beiden Beutelhälften.
- d) Die Schmelztablette muss mit trockenen Fingern aus dem Beutel genommen und direkt auf die Zunge gelegt werden. Der Mund des Patienten sollte leer sein. Die Schmelztablette sollte sofort nach dem Öffnen des Beutels eingenommen werden.

Wichtig: Die Schmelztablette darf nicht mit nassen Händen angefasst werden.

4.3 Kontraindikationen

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

Aktive klinisch signifikante Blutungen.

Läsionen oder Erkrankungen, die als signifikantes Risiko für schwere Blutungen angesehen werden. Dazu können aktuelle oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, das Vorliegen von malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich erlittene Hirn- oder Wirbelsäulenverletzungen, kürzlich durchgeführte Hirn-, Wirbelsäulen- oder Augenoperationen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Malformationen, vaskuläre Aneurysmen oder schwere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien gehören.

Begleitende Behandlung mit anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractioniertem Heparin (UFH), niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin, Dalteparin usw.), Heparinderivaten (Fondaparinux usw.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Apixaban usw.), außer unter bestimmten Umständen beim Wechsel der Antikoagulantientherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen verabreicht wird, die zur Aufrechterhaltung eines offenen zentralvenösen oder arteriellen Katheters erforderlich sind (siehe Abschnitt 4.5).

Lebererkrankungen in Verbindung mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit Leberzirrhose der Stadien B und C nach Child-Pugh (siehe Abschnitt 5.2).

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der gesamten Behandlungsdauer wird eine klinische Überwachung gemäß der Antikoagulationspraxis empfohlen.

Blutungsrisiko

Wie bei anderen Antikoagulanzen sind Patienten, die Svariya einnehmen, sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen zu überwachen. Bei Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko wird eine vorsichtige Anwendung empfohlen. Bei Auftreten schwerer Blutungen sollte die Gabe von Svariya abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.9).

In klinischen Studien traten während einer Langzeitbehandlung mit Rivaroxaban im Vergleich zur Behandlung mit VKA häufiger Schleimhautblutungen (d. h. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Magen-Darm-Blutungen, Blutungen im Urogenitalbereich, einschließlich abnormaler vaginaler Blutungen oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie auf. Daher können zusätzlich zu einer angemessenen klinischen Überwachung Laboruntersuchungen von Hämoglobin/Hämatokrit sinnvoll sein, um okkulte Blutungen zu erkennen und die klinische Relevanz offener Blutungen zu quantifizieren, sofern dies als angemessen erachtet wird.

Mehrere Untergruppen von Patienten, die im Folgenden näher beschrieben werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Diese Patienten sind nach Beginn der Behandlung sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Blutungskomplikationen und Anämie zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Jeder unerklärliche Abfall des Hämoglobins oder des Blutdrucks sollte zu einer Suche nach einer Blutungsstelle führen.

Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine routinemäßige Überwachung der Exposition erfordert, kann die Messung der Rivaroxaban-Spiegel mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa-Assay in Ausnahmefällen hilfreich sein, in denen die Kenntnis der Rivaroxaban-Exposition zur klinischen Entscheidungsfindung beitragen kann, z. B. bei Überdosierung und Notfalloperationen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Pädiatrische Population

Es liegen nur begrenzte Daten zu Kindern mit zerebraler Venen- 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 schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) können die Rivaroxaban-Plasmaspiegel signifikant erhöht sein (im Durchschnitt um das 1,6-Fache), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Rivaroxaban ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Svariya sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen erhöhen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Svariya wird bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Anwendung von Svariya wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) oder HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir) erhalten. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp und können daher die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen in klinisch relevantem Maße erhöhen (im Durchschnitt um das 2,6-Fache), 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 CYP 3A4 als auch von P-gp erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Hämostase beeinflussen, wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Acetylsalicylsäure und Thrombozytenaggregationshemmer oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs). Bei Patienten mit einem Risiko für ulzerative gastrointestinale Erkrankungen kann eine geeignete prophylaktische Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Andere hämorrhagische Risikofaktoren

Wie andere Antithrombotika wird Rivaroxaban nicht für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko empfohlen, wie z. B.:

- angeborenen oder erworbenen Blutungsstörungen
- unkontrollierte schwere arterielle Hypertonie
- andere gastrointestinale Erkrankungen ohne aktive Ulzerationen, die zu Blutungskomplikationen führen können (z. B. entzündliche Darmerkrankungen, Ösophagitis, Gastritis und gastroösophageale Refluxkrankheit)
- vaskuläre Retinopathie
- Bronchiektasie oder pulmonale Blutungen in der Anamnese

Krebspatienten

Patienten mit malignen Erkrankungen können gleichzeitig einem erhöhten Risiko für Blutungen und Thrombosen ausgesetzt sein. Der individuelle Nutzen einer antithrombotischen Behandlung sollte bei Patienten mit aktivem Krebs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, der antineoplastischen Therapie und dem Krankheitsstadium gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Tumoren im Magen-Darm-Trakt oder im Urogenitaltrakt wurden mit einem erhöhten Blutungsrisiko während der Behandlung mit Rivaroxaban in Verbindung gebracht.

Bei Patienten mit malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko ist die Anwendung von Rivaroxaban kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Herzklappenprothesen

Rivaroxaban sollte nicht zur Thromboseprophylaxe bei Patienten angewendet werden, die sich kürzlich einer transkatheteralen Aortenklappenersatzoperation (TAVR) unterzogen haben. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban wurde bei Patienten mit Herzklappenprothesen nicht untersucht; daher liegen keine Daten vor, die belegen, dass Rivaroxaban bei dieser Patientengruppe eine ausreichende Antikoagulation bewirkt. Die Behandlung mit Svariya wird für diese Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom

Direkt wirkende orale Antikoagulanzen (DOAK), einschließlich Rivaroxaban, werden nicht für Patienten mit Thrombose in der Vorgeschichte empfohlen, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom diagnostiziert wurde. Insbesondere bei Patienten, die dreifach positiv sind (für Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper) könnte die Behandlung mit DOAK im Vergleich zur Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einer erhöhten Rate an wiederkehrenden thrombotischen Ereignissen verbunden sein.

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen

Klinische Daten liegen aus einer interventionellen Studie vor, deren primäres Ziel die Bewertung der Sicherheit bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern war, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen. Die Daten zur Wirksamkeit in dieser Population sind begrenzt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Für solche Patienten mit einer Vorgeschichte von Schlaganfall/transitorischer ischämischer Attacke (TIA) liegen keine Daten vor.

Hämodynamisch instabile PE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder eine Lungenembolektomie benötigen

Svariya wird nicht als Alternative zu unfractioniertem Heparin bei Patienten mit Lungenembolie empfohlen, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder Lungenembolektomie erhalten könnten, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban in diesen klinischen Situationen nicht nachgewiesen wurde.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder Punktion

Bei Anwendung einer neuraxialen Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) oder einer Spinal-/Epiduralpunktion besteht bei Patienten, die zur Vorbeugung thromboembolischer Komplikationen mit Antithrombotika behandelt werden, das Risiko der Entwicklung eines Epidural- oder Spinalhämatoms, das zu einer langfristigen oder dauerhaften Lähmung führen kann. Das Risiko für diese Ereignisse kann durch die postoperative Verwendung von epiduralen Verweilkathetern oder die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, erhöht sein. Das Risiko kann auch durch traumatische oder wiederholte epidurale oder spinale Punktionen erhöht sein. Die Patienten sind häufig auf Anzeichen und Symptome einer neurologischen Beeinträchtigung (z. B. Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Beinen, Darm- oder Blasenfunktionsstörungen) zu überwachen. Bei Anzeichen einer neurologischen Beeinträchtigung sind eine dringende Diagnose und Behandlung erforderlich. Vor einer neuraxialen Intervention sollte der Arzt den potenziellen Nutzen gegenüber dem Risiko bei antikoagulierten Patienten oder bei Patienten, die zur Thromboseprophylaxe antikoaguliert werden

sollen, abwägen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von 15 mg Rivaroxaban in diesen Situationen vor.

Um das potenzielle Blutungsrisiko im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuraxialer (epiduraler/spinaler) Anästhesie oder Spinalpunktion zu verringern, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Das Legen oder Entfernen eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sollten am besten durchgeführt werden, wenn die antikoagulierende Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird. Der genaue Zeitpunkt, zu dem eine ausreichend geringe antikoagulierende Wirkung bei jedem Patienten erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt und sollte gegen die Dringlichkeit eines diagnostischen Eingriffs abgewogen werden.

Für die Entfernung eines Epiduralkatheters und basierend auf den allgemeinen pharmakokinetischen Eigenschaften sollte nach der letzten Verabreichung von Rivaroxaban mindestens die 2-fache Halbwertszeit, d. h. mindestens 18 Stunden bei jungen erwachsenen Patienten und 26 Stunden bei älteren Patienten, verstreichen (siehe Abschnitt 5.2). Nach der Entfernung des Katheters sollten mindestens 6 Stunden verstreichen, bevor die nächste Rivaroxaban-Dosis verabreicht wird.

Bei einer traumatischen Punktion ist die Verabreichung von Rivaroxaban um 24 Stunden zu verzögern.

Es liegen keine Daten zum Zeitpunkt der Platzierung oder Entfernung eines neuraxialen Katheters bei Kindern unter Svariya vor. In solchen Fällen ist Rivaroxaban abzusetzen und ein kurz wirksames parenterales Antikoagulans in Betracht zu ziehen.

Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Eingriffen und chirurgischen Eingriffen

Wenn ein invasiver Eingriff oder ein chirurgischer Eingriff erforderlich ist, sollte Svariya 15 mg nach Möglichkeit und nach klinischer Beurteilung durch den Arzt mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden.

Wenn der Eingriff nicht verschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegen die Dringlichkeit des Eingriffs abgewogen werden.

Svariya sollte so bald wie möglich nach dem invasiven Eingriff oder chirurgischen Eingriff wieder aufgenommen werden, sofern die klinische Situation dies zulässt und eine ausreichende Hämostase nach Feststellung des behandelnden Arztes erreicht wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Mit zunehmendem Alter kann das Blutungsrisiko steigen (siehe Abschnitt 5.2).

Dermatologische Reaktionen

Im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Rivaroxaban schwerwiegende Hautreaktionen, darunter Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und DRESS-Syndrom, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für diese Reaktionen scheint bei Patienten zu Beginn der Therapie am höchsten zu sein: In den meisten Fällen tritt die Reaktion innerhalb der ersten Wochen der Behandlung auf. Rivaroxaban sollte beim ersten Auftreten eines schweren Hautausschlags (z. B. sich ausbreitend, intensiv und/oder mit Blasenbildung) oder bei anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit in Verbindung mit Schleimhautläsionen abgesetzt werden.

Informationen zu den Hilfsstoffen

Macrogolglycerolhydroxystearat kann Magenbeschwerden und Durchfall verursachen.

Dieses Arzneimittel Schmelztablette weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosierungseinheit, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt. Die unten aufgeführten Wechselwirkungsdaten wurden bei Erwachsenen erhoben, und die Warnhinweise in Abschnitt 4.4 sollten bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden.

CYP3A4- und P-gp-Hemmer

Die gleichzeitige Verabreichung von Rivaroxaban mit Ketoconazol (400 mg einmal täglich) oder Ritonavir (600 mg zweimal täglich) führte zu einem 2,6-fachen/2,5-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,7-fachen/1,6-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban- C_{max} , mit signifikanten Erhöhungen der pharmakodynamischen Wirkungen, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen können. Daher wird die Anwendung von Svariya bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol oder HIV-Proteasehemmern erhalten, nicht empfohlen. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkstoffe, die nur einen der Eliminationswege von Rivaroxaban, entweder CYP3A4 oder P-gp, stark hemmen, dürften die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen in geringerem Maße erhöhen.

Clarithromycin (500 mg zweimal täglich), das als starker CYP3A4-Hemmer und moderater P-gp-Hemmer gilt, führte beispielsweise zu einem 1,5-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,4-fachen Anstieg der C_{max} . Die Wechselwirkung mit Clarithromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich nicht klinisch relevant, kann jedoch bei Hochrisikopatienten potenziell signifikant sein. (Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: siehe Abschnitt 4.4).

Erythromycin (500 mg dreimal täglich), das CYP3A4 und P-gp moderat hemmt, führte zu einer 1,3-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und C_{max} . Die Wechselwirkung mit Erythromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich nicht klinisch relevant, kann jedoch bei Hochrisikopatienten potenziell signifikant sein.

Bei Probanden mit leichter Nierenfunktionsstörung führte Erythromycin (500 mg dreimal täglich) zu einem 1,8-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,6-fachen Anstieg der C_{max} im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung führte Erythromycin zu einem 2,0-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,6-fachen Anstieg der C_{max} im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Wirkung von Erythromycin addiert sich zu der der Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

Fluconazol (400 mg einmal täglich), das als moderater CYP3A4-Hemmer gilt, führte zu einem 1,4-fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban-AUC und einem 1,3-fachen Anstieg der mittleren C_{max} . Die Wechselwirkung mit Fluconazol ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich nicht klinisch relevant, kann jedoch bei Hochrisikopatienten potenziell signifikant sein. (Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: siehe Abschnitt 4.4).

Angesichts der begrenzten verfügbaren klinischen Daten zu Dronedarone sollte die gleichzeitige Anwendung mit Rivaroxaban vermieden werden.

Antikoagulanzen

Nach kombinierter Verabreichung von Enoxaparin (40 mg Einzeldosis) mit Rivaroxaban (10 mg Einzeldosis) wurde eine additive Wirkung auf die Anti-Faktor-Xa-Aktivität beobachtet, ohne dass zusätzliche Auswirkungen auf die Gerinnungstests (PT, aPTT) festgestellt wurden. Enoxaparin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rivaroxaban.

Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos ist Vorsicht geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit anderen Antikoagulanzen behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

NSAIDs/Thrombozytenaggregationshemmer

Nach gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban (15 mg) und 500 mg Naproxen wurde keine klinisch relevante Verlängerung der Blutungszeit beobachtet. Dennoch kann es bei einzelnen Patienten zu einer stärkeren pharmakodynamischen Reaktion kommen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban und 500 mg Acetylsalicylsäure wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet.

Clopidogrel (300 mg Initialdosis, gefolgt von 75 mg Erhaltungsdosis) zeigte keine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Rivaroxaban (15 mg), jedoch wurde bei einer Untergruppe von Patienten eine relevante Verlängerung der Blutungszeit beobachtet, die nicht mit der Thrombozytenaggregation, dem P-Selektin- oder dem GPIIb/IIIa-Rezeptorspiegel korrelierte.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit NSAIDs (einschließlich Acetylsalicylsäure) und Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

SSRIs/SNRIs

Wie bei anderen Antikoagulanzen besteht möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten, die gleichzeitig SSRIs oder SNRIs einnehmen, da diese nachweislich auf die Thrombozyten wirken.

Bei gleichzeitiger Anwendung im Rahmen des klinischen Programms zu Rivaroxaban wurden in allen Behandlungsgruppen numerisch höhere Raten schwerer oder nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen beobachtet.

Warfarin

Bei der 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) erhöhten die Prothrombinzeit/INR (Neoplastin) stärker als additiv (individuelle INR-Werte von bis zu 12 können beobachtet werden), während die Auswirkungen auf die aPTT, die Hemmung der Faktor-Xa-Aktivität und das endogene Thrombinpotenzial additiv waren.

Wenn die pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban während der Umstellungsphase getestet werden sollen, können die Anti-Faktor-Xa-Aktivität, PiCT und Heptest verwendet werden, da diese Tests nicht durch Warfarin beeinflusst wurden. Am vierten Tag nach der letzten Warfarin-Dosis spiegelten alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor-Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban wider.

Wenn die pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin während der Umstellungsphase getestet werden sollen, kann die INR-Messung bei der C_{Trough}-Konzentration von Rivaroxaban (24 Stunden nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban) verwendet werden, da dieser Test zu diesem Zeitpunkt nur minimal durch Rivaroxaban beeinflusst wird.

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Rivaroxaban mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einer Verringerung der mittleren Rivaroxaban-AUC um etwa 50 % und einer parallelen Verringerung seiner pharmakodynamischen Wirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban mit anderen starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) kann ebenfalls zu einer Verringerung der Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen führen. Daher sollte die gleichzeitige Verabreichung starker CYP3A4-Induktoren vermieden werden, es sei denn, der Patient wird engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose überwacht.

Andere Begleittherapien

Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban mit 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 hemmt oder induziert keine wichtigen CYP-Isoformen wie CYP3A4.

Laborparameter

Die Gerinnungsparameter (z. B. PT, aPTT, HepTest) werden wie aufgrund der Wirkungsweise von Rivaroxaban zu erwarten beeinflusst (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei Schwangeren wurde nicht nachgewiesen. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der potenziellen Reproduktionstoxizität, des intrinsischen Blutungsrisikos und der Hinweise darauf, dass Svariya die Plazenta passiert, ist Svariya während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Rivaroxaban eine Schwangerschaft vermeiden.

Stillzeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei stillenden Frauen wurde nicht nachgewiesen. Tierversuche deuten darauf hin, dass Rivaroxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Svariya während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es muss entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Therapie abgebrochen/unterlassen werden soll.

Fruchtbarkeit

Es wurden keine spezifischen Studien mit Rivaroxaban beim Menschen durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Fertilität zu bewerten. In einer Studie zur männlichen und weiblichen Fertilität bei Ratten wurden keine Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Svariya hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden Nebenwirkungen wie Synkope (Häufigkeit: gelegentlich) und Schwindel (Häufigkeit: häufig) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, sollten keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Rivaroxaban wurde in dreizehn zulassungsrelevanten 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- und zwei Phase-III-Studien mit Rivaroxaban behandelt.

Tabelle 1: Anzahl der untersuchten Patienten, tägliche Gesamtdosis und maximale Behandlungsdauer in Phase-III-Studien bei Erwachsenen und Kindern

Indikation	Anzahl der Patienten*	Gesamt-Tagesdosis	Maximale Behandlungsdauer
Prävention venöser Thromboembolien (VTE) bei Erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen	6.097	10 mg	39 Tage
Prävention von VTE bei medizinisch erkrankten Patienten	3.997	10 mg	39 Tage
Behandlung von tiefer Venenthrombose (DVT), Lungenembolie (PE) und Prävention von 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 und Prävention eines erneuten Auftretens von VTE bei termingeborenen Neugeborenen und Kindern unter 18 Jahren nach Beginn einer Standard-Antikoagulationstherapie	329	An das Körpergewicht angepasste Dosis, um eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen zu erreichen, die wegen einer TVT behandelt werden mit 20 mg Rivaroxaban einmal täglich	12 Monate
Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern	7.750	20 mg	41 Monate
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem ACS	10.225	5 mg bzw. 10 mg, gemeinsam verabreicht mit entweder ASS oder ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin	31
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit CAD/PAD	18.244	5 mg in Kombination mit ASS oder 10 mg allein	47
	3.256	5 mg gleichzeitig verabreicht mit ASS	42 Monate

*Patienten, die mindestens einer Dosis Rivaroxaban ausgesetzt waren

**Aus der VOYAGER PAD-Studie

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Rivaroxaban erhielten, waren Blutungen (siehe Abschnitt 4.4. und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten) (Tabelle 2). Die am häufigsten berichteten Blutungen waren Epistaxis (4,5 %) und Blutungen im Magen-Darm-Trakt (3,8 %).

Tabelle 2: Häufigkeit von Blutungen* und Anämie bei Patienten, die in den abgeschlossenen Phase-III-Studien bei Erwachsenen und Kindern Rivaroxaban erhielten

Indikation	Jegliche Blutung	Anämie
Prävention venöser Thromboembolien (VTE) bei Erwachsenen, die sich einer elektiven Hüft- oder	6,8 % der Patienten	5,9 % der Patienten

Kniegelenkersatzoperation unterziehen		
Prävention venöser Thromboembolien bei medizinisch erkrankten Patienten	12,6 % der Patienten	2,1 % der Patienten
Behandlung von TVT, Lungenembolie und Prävention von Rezidiven	23 % der Patienten	1,6 % der Patienten
Behandlung von VTE und Prävention eines erneuten Auftretens von VTE bei termingeborenen Neugeborenen und Kindern unter 18 Jahren nach Beginn einer standardmäßigen Antikoagulanzen-therapie	39,5 % der Patienten	4,6 % der Patienten
Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern	28 pro 100 Patientenjahre	2,5 pro 100 Patientenjahre
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem ACS	22 pro 100 Patientenjahre	1,4 pro 100 Patientenjahre
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit CAD/PAD	6,7 pro 100 Patientenjahre	0,15 pro 100 Patientenjahre**
	8,38 pro 100 Patientenjahre [#]	0,74 pro 100 Patientenjahre*** [#]

* Für alle Rivaroxaban-Studien werden alle Blutungsereignisse erfasst, gemeldet und bewertet.

** In der COMPASS-Studie ist die Anämie-Inzidenz gering, da ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewendet wurde

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

Aus der VOYAGER PAD-Studie

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten unter Rivaroxaban berichteten Nebenwirkungen ist in Tabelle 3 nach Systemorganklassen (in MedDRA) und Häufigkeit zusammengefasst.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$)

häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

sehr selten ($< 1/10.000$)

nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

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

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Blut- und Lymphsystemstörungen				
Anämie (einschließlich entsprechender Laborparameter)	Thrombozytose (einschließlich erhöhter Thrombozytenzahl) ^A , Thrombozytopenie			
Störungen des Immunsystems				
	Allergische		Anaphylaktische	

	Reaktion, allergische Dermatitis, Angioödem und allergisches Ödem		Reaktionen einschließlich anaphylaktische m Schock	
Störungen des Nervensystems				
Schwindel, Kopfschmerzen	Hirn- und intrakranielle Blutungen, Synkope			
Augenerkrankungen				
Augenblutung (einschließlich Bindehautblutung)				
Herzstörungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatom				
Atemwegs-, Brustkorb- und Mediastinalerkrankungen				
Epistaxis, Hämoptyse			Eosinophile Pneumonie	
Magen-Darm-Erkrankungen				
Zahnfleischbluten, Blutungen im Magen- Darm-Trakt (einschließlich rektaler Blutungen), Magen- Darm- und Bauchschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung ^A , Durchfall, Erbrechen ^A	Mundtrockenheit			
Leber-Gallen-Erkrankungen				
Erhöhung der Transaminasen	Leberfunktionsstöru ng, erhöhte Bilirubinwerte, erhöhte Blut - alkalische Phosphatase ^A , erhöhte GGT ^A	Gelbsucht, Bilirubin konjugiert erhöht (mit oder ohne gleichzeitige Erhöhung der ALT), Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozellulärer Schädigung)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				

Pruritus (einschließlich seltener Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautausschlag, Ekchymose, kutane und subkutane Blutungen	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom	
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes				
Schmerzen in den Extremitäten ^A	Hämarthrose	Muskelblutung		Kompartmentsyndrom infolge einer Blutung
Nieren- und Harnwegserkrankungen				
Blutungen im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie ^B), Nierenfunktionsstörungen (einschließlich erhöhter Kreatininwerte, erhöhter Harnstoff im Blut)				Nierenversagen/akutes Nierenversagen infolge einer Blutung, die zu einer Hypoperfusion führt, Antikoagulanzen-assoziierte Nephropathie
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle				
Fieber ^A , periphere Ödeme, verminderte allgemeine Kraft und Energie (einschließlich Müdigkeit und Asthenie)	Unwohlsein (einschließlich Malaise)	Lokalisierte Ödeme ^A		
Untersuchungen				
	Erhöhte LDH ^A , erhöhte Lipase ^A , erhöhte Amylase ^A			
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen				
Postoperative Blutungen (einschließlich postoperativer Anämie und Wundblutungen), Kontusion, Wundsekretion ^A		Vaskuläres Pseudoaneurysma ^C		

A: beobachtet bei der Prävention von VTE bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen

B: beobachtet bei der Behandlung von TVT, Lungenembolie und der Prävention von Rezidiven, die bei Frauen unter 55 Jahren sehr häufig auftreten

C: selten beobachtet bei der Prävention 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 angewendet. Die Häufigkeit unerwünschter Reaktionen stieg nicht an, und

nach der Analyse dieser Studien wurden keine neuen unerwünschten Arzneimittelwirkungen festgestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus kann die Anwendung von Svariya mit einem erhöhten Risiko für okkulte oder manifeste Blutungen aus Geweben oder Organen verbunden sein, die zu einer posthemorrhagischen Anämie führen können. Die Anzeichen, Symptome und der Schweregrad (einschließlich tödlichem Ausgang) variieren je nach Ort und Ausmaß der Blutung und/oder Anämie (siehe Abschnitt 4.9 „Behandlung von Blutungen“). In den klinischen Studien traten während einer Langzeitbehandlung mit Rivaroxaban im Vergleich zur Behandlung mit VKA häufiger Schleimhautblutungen (d. h. Epistaxis, Zahnfleischbluten, Magen-Darm-Blutungen, Blutungen im Urogenitalbereich, einschließlich abnormaler vaginaler Blutungen oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie auf. Daher können zusätzlich zu einer angemessenen klinischen Überwachung Laboruntersuchungen des Hämoglobins/Hämatokrits sinnvoll sein, um okkulte Blutungen zu erkennen und die klinische Relevanz offener Blutungen zu quantifizieren, sofern dies als angemessen erachtet wird. Das Blutungsrisiko kann bei bestimmten Patientengruppen erhöht sein, z. B. bei Patienten mit unkontrollierter schwerer arterieller Hypertonie und/oder bei gleichzeitiger Behandlung, die die Hämostase beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4 „Blutungsrisiko“). Die Menstruationsblutung kann verstärkt und/oder verlängert sein.

Hämorrhagische Komplikationen können sich in Form von Schwäche, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen oder unerklärlichen Schwellungen, Dyspnoe und unerklärlichem Schock äußern. In einigen Fällen wurden als Folge einer Anämie Symptome einer Herzischämie wie Brustschmerzen oder Angina pectoris beobachtet.

Bei Rivaroxaban wurden bekannte Komplikationen infolge schwerer Blutungen wie Kompartmentsyndrom und Nierenversagen aufgrund von Hypoperfusion oder antikoagulanzenbedingte Nephropathie berichtet. Daher ist bei der Beurteilung des Zustands jedes Patienten, der Antikoagulanzen erhält, die Möglichkeit einer Blutung zu berücksichtigen.

Pädiatrische Population

Behandlung von VTE und Prävention eines erneuten Auftretens von VTE

Die Sicherheitsbewertung bei Kindern und Jugendlichen basiert auf den Sicherheitsdaten aus zwei offenen, aktiv kontrollierten Phase-II-Studien und einer offenen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis unter 18 Jahren. Die Sicherheitsergebnisse waren bei Rivaroxaban und dem Vergleichspräparat in den verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen im Allgemeinen ähnlich. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei den 412 mit Rivaroxaban behandelten Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei der erwachsenen Population und über die Altersuntergruppen hinweg konsistent, obwohl die Bewertung aufgrund der geringen Patientenzahl eingeschränkt ist.

Bei pädiatrischen Patienten wurden Kopfschmerzen (sehr häufig, 16,7 %), Fieber (sehr häufig, 11,7 %), Nasenbluten (sehr häufig, 11,2 %), Erbrechen (sehr häufig, 10,7 %), Tachykardie (häufig, 1,5 %), Anstieg des Bilirubins (häufig, 1,5 %) und Anstieg des konjugierten Bilirubins (gelegentlich, 0,7 %) häufiger als bei Erwachsenen. In Übereinstimmung mit der erwachsenen Population wurde bei 6,6 % (häufig) der weiblichen Jugendlichen nach der Menarche eine Menorrhagie beobachtet.

Thrombozytopenie, wie sie in der Post-Marketing-Erfahrung bei der erwachsenen Population beobachtet wurde, war in pädiatrischen klinischen Studien häufig (4,6 %). Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei pädiatrischen Patienten waren in erster Linie leicht bis mittelschwer.

Meldung von vermuteten Nebenwirkungen

Die Meldung vermuteter Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige der Gesundheitsberufe werden gebeten, vermutete Nebenwirkungen über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem zu melden.

4.9 Überdosierung

Bei Erwachsenen wurden seltene Fälle von Überdosierungen mit bis zu 1.960 mg berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig auf Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt „: Behandlung von Blutungen“). Für Kinder liegen nur begrenzte Daten vor. Aufgrund der begrenzten Resorption ist bei supratherapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr bei Erwachsenen ein Deckeneffekt ohne weitere Erhöhung der durchschnittlichen Plasmaexposition zu erwarten, jedoch liegen keine Daten zu supratherapeutischen Dosen bei Kindern vor.

Ein spezifisches Antidot (Andexanet alfa), das die pharmakodynamische Wirkung von Rivaroxaban antagonisiert, ist für Erwachsene verfügbar, jedoch nicht für Kinder zugelassen (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Andexanet alfa).

Die Verwendung von Aktivkohle zur Verringerung der Resorption bei einer Überdosierung von Rivaroxaban kann in Betracht gezogen werden.

Behandlung von Blutungen

Sollte bei einem Patienten, der Rivaroxaban erhält, eine Blutungskomplikation auftreten, sollte die nächste Rivaroxaban-Gabe verzögert oder die Behandlung gegebenenfalls abgebrochen werden. Rivaroxaban hat bei Erwachsenen eine Halbwertszeit von etwa 5 bis 13 Stunden. Die anhand von populationspharmakokinetischen (popPK) Modellierungsansätzen geschätzte Halbwertszeit bei Kindern ist kürzer (siehe Abschnitt 5.2). Die Behandlung sollte entsprechend dem Schweregrad und dem Ort der Blutung individuell angepasst werden. Bei Bedarf kann eine geeignete symptomatische Behandlung erfolgen, z. B. mechanische Kompression (z. B. bei schwerer Epistaxis), chirurgische Blutstillung mit Blutungskontrollverfahren, Flüssigkeitsersatz und hämodynamische Unterstützung, Blutprodukte (gepackte rote Blutkörperchen oder frisch gefrorenes Plasma, je nach begleitender Anämie oder Koagulopathie) oder Thrombozyten.

Wenn die Blutung durch die oben genannten Maßnahmen nicht gestillt werden kann, sollte entweder die Verabreichung eines spezifischen Faktor-Xa-Inhibitor-Antidots (Andexanet alfa), das die pharmakodynamische Wirkung von Rivaroxaban antagonisiert, oder eines spezifischen Prokoagulans wie Prothrombinkomplekonzentrat (PCC), aktiviertes Prothrombinkomplekonzentrat (APCC) oder rekombinantes Faktor VIIa (r-FVIIa) in Betracht gezogen werden. Derzeit liegen jedoch nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung dieser Arzneimittel bei Erwachsenen und Kindern unter Rivaroxaban-Behandlung vor. Die Empfehlung basiert auch auf begrenzten nichtklinischen Daten. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Betracht gezogen und je nach Verbesserung der Blutung titriert werden. Je nach lokaler Verfügbarkeit sollte bei schweren Blutungen eine Konsultation eines Gerinnungsspezialisten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die gerinnungshemmende Wirkung von Rivaroxaban beeinflussen. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Tranexamsäure und keine Erfahrungen mit Aminocapronsäure und Aprotinin bei Erwachsenen vor, die Rivaroxaban erhalten. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieser Wirkstoffe bei Kindern vor, die Rivaroxaban erhalten. Es gibt weder wissenschaftliche Belege für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Anwendung des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Personen, die Rivaroxaban erhalten. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotika, direkte Faktor-Xa-Hemmer, ATC-Code: B01AF01

Wirkmechanismus

Rivaroxaban ist ein hochselektiver direkter Faktor-Xa-Hemmer mit oraler Bioverfügbarkeit. Die Hemmung von Faktor Xa unterbricht den intrinsischen und extrinsischen Weg der Blutgerinnungskaskade und hemmt sowohl die Thrombinbildung als auch die Thrombusentwicklung. Rivaroxaban hemmt nicht das Thrombin (aktivierter Faktor II) und es wurden keine Auswirkungen auf die Thrombozyten nachgewiesen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Menschen wurde eine dosisabhängige Hemmung der Faktor-Xa-Aktivität beobachtet. Die Prothrombinzeit (PT) wird durch Rivaroxaban in einer dosisabhängigen Weise beeinflusst, die in enger Korrelation zu den Plasmakonzentrationen steht (r-Wert gleich 0,98), wenn Neoplastin für den Assay verwendet wird. Andere Reagenzien würden zu anderen Ergebnissen führen. Die Auswertung der PT erfolgt in Sekunden, da der INR-Wert nur für Cumarine kalibriert und validiert ist und nicht für andere Antikoagulanzen verwendet werden kann.

Bei Patienten, die Rivaroxaban zur Behandlung von TVT und Lungenembolie sowie zur Vorbeugung von Rezidiven erhalten, lagen die 5/95-Perzentile für die PT (Neoplastin) 2 bis 4 Stunden nach Einnahme der Tablette (d. h. zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung) bei zweimal täglicher Gabe von 15 mg Rivaroxaban zwischen 17 und 32 s und bei einmal täglicher Gabe von 20 mg Rivaroxaban zwischen 15 und 30 s. Im Talspiegel (8–16 Stunden nach Einnahme der Tablette) lagen die 5/95-Perzentile für 15 mg zweimal täglich zwischen 14 und 24 Sekunden und für 20 mg einmal täglich (18–30 Stunden nach Einnahme der Tablette) zwischen 13 und 20 Sekunden.

Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die Rivaroxaban zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien erhielten, lagen die 5/95-Perzentile für PT (Neoplastin) 1–4 Stunden nach Einnahme der Tablette (d. h. zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung) bei Patienten, die mit 20 mg einmal täglich behandelt wurden, zwischen 14 und 40 s und bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, die mit 15 mg einmal täglich behandelt wurden, zwischen 10 und 50 s. Im Talspiegel (16–36 Stunden nach Einnahme der Tablette) lagen die 5/95-Perzentile bei Patienten, die einmal täglich 20 mg erhielten, zwischen 12 und 26 Sekunden und bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, die einmal täglich 15 mg erhielten, zwischen 12 und 26 Sekunden.

In einer klinisch-pharmakologischen Studie zur Umkehrung der Pharmakodynamik von Rivaroxaban bei gesunden erwachsenen Probanden (n = 22) wurden die Wirkungen von Einzeldosen (50 IE/kg) zweier verschiedener Arten von PCCs, einem 3-Faktor-PCC (Faktoren II, IX und X) und einem 4-Faktor-PCC (Faktoren II, VII, IX und X), untersucht. Das 3-Faktor-PCC reduzierte die mittleren Neoplastin-PT-Werte innerhalb von 30 Minuten um etwa 1,0 Sekunde, verglichen mit einer Reduktion von etwa 3,5 Sekunden, die mit dem 4-Faktor-PCC beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu hatte das 3-Faktor-PCC eine stärkere und schnellere Gesamtwirkung auf die Umkehrung der Veränderungen der endogenen Thrombingenerierung als das 4-Faktor-PCC (siehe Abschnitt 4.9).

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der HepTest sind ebenfalls dosisabhängig verlängert; sie werden jedoch nicht zur Beurteilung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban empfohlen. Eine Überwachung der Gerinnungsparameter während der Behandlung mit Rivaroxaban ist in der klinischen Routine nicht erforderlich.

Bei klinischer Indikation können die Rivaroxaban-Spiegel jedoch mit kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa-Tests gemessen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Pädiatrische Population

PT (Neoplastin-Reagenz), aPTT und Anti-Xa-Assay (mit einem kalibrierten quantitativen Test) zeigen eine enge Korrelation zu den Plasmakonzentrationen bei Kindern. Die Korrelation zwischen Anti-Xa und Plasmakonzentrationen ist linear mit einer Steigung nahe 1. Es können individuelle Abweichungen mit höheren oder niedrigeren Anti-Xa-Werten im Vergleich zu den entsprechenden Plasmakonzentrationen auftreten. Eine routinemäßige Überwachung der Gerinnungsparameter

während der klinischen Behandlung mit Rivaroxaban ist nicht erforderlich. Bei klinischer Indikation können die Rivaroxaban-Konzentrationen jedoch mit kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa-Tests in mcg/l gemessen werden (siehe Tabelle 13 in Abschnitt 5.2 für die Bereiche der beobachteten Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen bei Kindern). Die untere Quantifizierungsgrenze muss berücksichtigt werden, wenn der Anti-Xa-Test zur Quantifizierung der Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban bei Kindern verwendet wird. Es wurde kein Schwellenwert für Wirksamkeits- oder Sicherheitsereignisse festgelegt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Das klinische Programm zu Rivaroxaban wurde konzipiert, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern nachzuweisen.

In der zulassungsrelevanten doppelblinden ROCKET AF-Studie wurden 14.264 Patienten entweder Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (15 mg einmal täglich bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min) oder Warfarin, titriert auf einen Ziel-INR-Wert von 2,5 (therapeutischer Bereich 2,0 bis 3,0), zugewiesen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 19 Monate, die Gesamtbehandlungsdauer bis zu 41 Monate.

34,9 % der Patienten wurden mit Acetylsalicylsäure und 11,4 % mit Antiarrhythmika der Klasse III, darunter Amiodaron, behandelt.

Rivaroxaban war Warfarin hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts von Schlaganfall und systemischer Embolie außerhalb des ZNS nicht unterlegen. In der Per-Protocol-Population unter Behandlung traten Schlaganfälle oder systemische Embolien bei 188 Patienten unter Rivaroxaban (1,71 % pro Jahr) und bei 241 Patienten unter Warfarin (2,16 % pro Jahr) auf (HR 0,79; 95 % CI, 0,66–0,96; $P < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Unter allen randomisierten Patienten, die gemäß ITT analysiert wurden, traten primäre Ereignisse bei 269 Patienten unter Rivaroxaban (2,12 % pro Jahr) und bei 306 Patienten unter Warfarin (2,42 % pro Jahr) auf (HR 0,88; 95 % KI, 0,74–1,03; $P < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; $P = 0,117$ für Überlegenheit). Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte, die in hierarchischer Reihenfolge in der ITT-Analyse getestet wurden, sind in Tabelle 4 dargestellt. Bei den Patienten in der Warfarin-Gruppe lagen die INR-Werte im Durchschnitt 55 % der Zeit (Median 58 %; Interquartilsbereich 43 bis 71) innerhalb des therapeutischen Bereichs (2,0 bis 3,0). Die Wirkung von Rivaroxaban unterschied sich nicht über die TTR-Werte (Zeit im Ziel-INR-Bereich von 2,0 bis 3,0) der Zentren in den gleich großen Quartilen ($P = 0,74$ für die Interaktion). Im höchsten Quartil nach Zentrum betrug die Hazard Ratio (HR) für Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,74 (95 % CI, 0,49–1,12).

Die Inzidenzraten für den primären Sicherheitsendpunkt (klinisch relevante Blutungen, schwerwiegend und nicht schwerwiegend) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Tabelle 5).

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse aus der Phase-III-Studie ROCKET AF

Studienpopulation	ITT-Analysen zur Wirksamkeit bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern		
	Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (15 mg einmal täglich bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung)	Warfarin titriert auf einen Ziel-INR-Wert von 2,5 (therapeutischer Bereich 2,0 bis 3,0)	HR (95 % KI) p-Wert, Test auf Überlegenheit
Behandlungsdosis	Ereignisrate (100 Patientenjahre)	Ereignisrate (100 Patientenjahre)	
Schlaganfall und systemische Embolie außerhalb des ZNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0

Schlaganfall, systemische Embolie außerhalb des ZNS und vaskulärer Tod	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Schlaganfall, systemische Embolie außerhalb 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 außerhalb 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: Sicherheitsergebnisse aus der Phase-III-Studie ROCKET AF

Studienpopulation	Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ^{a)}		
Behandlungsdosis	Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (15 mg einmal täglich bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung) Ereignisrate (100 Patientenjahre)	Warfarin titriert auf einen Ziel-INR-Wert von 2,5 (therapeutischer Bereich 2,0 bis 3,0) Ereignisrate (100 Patientenjahre)	HR (95 % KI) p-Wert
Schwere und nicht schwere klinisch relevante Blutungsereignisse	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 aufgrund von 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 gepackter roter Blutkörperchen oder Vollblut*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Nicht schwerwiegende klinisch relevante Blutungsereignisse	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, unter Behandlung

* Nominell signifikant

Zusätzlich zur Phase-III-Studie ROCKET AF wurde eine prospektive, einarmige, nicht-interventionelle, offene Kohortenstudie (XANTUS) nach der Zulassung mit zentraler Ergebnisbewertung einschließlich thromboembolischer Ereignisse und schwerer Blutungen durchgeführt. 6704 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern wurden zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) in der klinischen Praxis eingeschlossen. Der mittlere CHADS₂-Score betrug 1,9 und der HAS-BLED-Score 1,9 bzw. 2,0 in XANTUS, verglichen mit einem mittleren CHADS₂- und HAS-BLED-Score von 3,5 bzw. 2,8 in ROCKET AF. Schwere Blutungen traten bei 2,1 pro 100 Patientenjahren auf.

Tödliche Blutungen wurden bei 0,2 pro 100 Patientenjahren und intrakranielle Blutungen bei 0,4 pro 100 Patientenjahren gemeldet. Schlaganfälle oder systemische Embolien außerhalb des ZNS wurden bei 0,8 pro 100 Patientenjahren verzeichnet.

Diese Beobachtungen in der klinischen Praxis stehen im Einklang mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei dieser Indikation.

In einer nicht-interventionellen Studie nach der Zulassung wurde Rivaroxaban bei mehr als 162.000 Patienten aus vier Ländern zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern verschrieben. Die Ereignisrate für ischämische Schlaganfälle betrug 0,70 (95 % KI 0,44 – 1,13) pro 100 Patientenjahre. Blutungen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, traten mit einer Ereignisrate 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 sonstige Blutungen.

Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

Eine prospektive, randomisierte, offene, multizentrische, explorative Studie mit verblindeter Endpunktbewertung (X-VERT) wurde bei 1504 Patienten (oral nicht vorbehandelt und vorbehandelt) mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern durchgeführt, bei denen eine Kardioversion geplant war, um Rivaroxaban mit dosisangepasstem VKA (randomisiert 2:1) zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse zu vergleichen. Es wurden TEE-gesteuerte (1–5 Tage Vorbehandlung) oder konventionelle Kardioversionsstrategien (mindestens drei Wochen Vorbehandlung) angewendet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (alle Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken, systemische Embolien außerhalb des ZNS, Myokardinfarkte (MI) und kardiovaskuläre Todesfälle) 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). Das primäre Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) trat bei 6 (0,6 %) Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe (n = 988) und bei 4 (0,8 %) Patienten in der VKA-Gruppe (n = 499) auf (RR 0,76; 95 % KI 0,21–2,67; Sicherheitspopulation). Diese explorative Studie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den Behandlungsgruppen mit Rivaroxaban und VKA im Rahmen der Kardioversion.

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen

Eine randomisierte, offene, multizentrische Studie (PIONEER AF-PCI) wurde bei 2.124 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern durchgeführt, die sich einer PCI mit Stentimplantation wegen einer primären atherosklerotischen Erkrankung unterzogen, um die Sicherheit von zwei Rivaroxaban-Behandlungsschemata und einem VKA-Behandlungsschema zu vergleichen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 einer insgesamt 12-monatigen Therapie zugewiesen. Patienten mit einer Vorgeschichte von Schlaganfall oder TIA wurden ausgeschlossen.

Gruppe 1 erhielt einmal täglich 15 mg Rivaroxaban (10 mg einmal täglich bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min) plus einen P2Y₁₂-Inhibitor. Gruppe 2 erhielt zweimal täglich 2,5 mg Rivaroxaban plus DAPT (doppelte Thrombozytenaggregationshemmung, d. h. 75 mg Clopidogrel [oder ein alternativer P2Y₁₂-Inhibitor] plus niedrig dosiertes Acetylsalicylsäure- um [ASA]) über einen Zeitraum von 1 6 oder 12 Monaten, gefolgt von Rivaroxaban 15 mg (oder 10 mg für Probanden mit einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min) einmal täglich plus niedrig dosiertem ASS. Gruppe 3 erhielt 1, 6 oder 12 Monate lang eine dosisangepasste VKA plus DAPT, gefolgt von einer dosisangepassten VKA plus niedrig dosiertem ASS.

Der primäre Sicherheitsendpunkt, klinisch signifikante Blutungsereignisse, trat bei 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) und 167 (24,0 %) Probanden in 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 (zusammengesetzt aus kardiovaskulären Ereignissen wie kardiovaskulärem Tod, MI oder Schlaganfall) trat bei 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) bzw. 36 (5,2 %) Probanden in Gruppe 1, Gruppe 2 und Gruppe 3 auf. Jede der Rivaroxaban-Therapien zeigte eine signifikante Verringerung klinisch signifikanter Blutungsereignisse im Vergleich zur VKA-Therapie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterzogen hatten.

Das primäre Ziel von PIONEER AF-PCI war die Bewertung der Sicherheit. Die Daten zur Wirksamkeit (einschließlich thromboembolischer Ereignisse) in dieser Population sind begrenzt.

Behandlung von TVT, Lungenembolie und Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie

Das klinische Programm zu Rivaroxaban wurde konzipiert, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei der initialen und fortgesetzten Behandlung von akuter TVT und Lungenembolie sowie bei der Prävention von Rezidiven nachzuweisen.

Über 12.800 Patienten wurden in vier randomisierten kontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension und Einstein Choice) untersucht, zusätzlich wurde eine vordefinierte gepoolte Analyse der Studien Einstein DVT und Einstein PE durchgeführt. Die gesamte kombinierte Behandlungsdauer in allen Studien betrug bis zu 21 Monate.

In der Einstein-DVT-Studie wurden 3.449 Patienten mit akuter TVT hinsichtlich der Behandlung der TVT und der Prävention von wiederkehrender TVT und Lungenembolie untersucht (Patienten mit symptomatischer Lungenembolie wurden von dieser Studie ausgeschlossen). Die Behandlungsdauer betrug je nach klinischer Beurteilung des Prüfarztes 3, 6 oder 12 Monate.

Für die anfängliche 3-wöchige Behandlung der akuten TVT wurden zweimal täglich 15 mg Rivaroxaban verabreicht. Anschließend wurde einmal täglich 20 mg Rivaroxaban verabreicht.

In der Einstein-PE-Studie wurden 4.832 Patienten mit akuter Lungenembolie hinsichtlich der Behandlung der Lungenembolie und der Prävention einer erneuten TVT und Lungenembolie untersucht. Die Behandlungsdauer betrug je nach klinischer Beurteilung des Prüfarztes 3, 6 oder 12 Monate.

Zur Erstbehandlung der akuten Lungenembolie wurden drei Wochen lang zweimal täglich 15 mg Rivaroxaban verabreicht. Anschließend wurde einmal täglich 20 mg Rivaroxaban verabreicht.

Sowohl in der Einstein-DVT- als auch in der Einstein-PE-Studie bestand das Vergleichsbehandlungsschema aus einer mindestens 5-tägigen Gabe von Enoxaparin in Kombination mit einer Vitamin-K-Antagonisten-Behandlung, bis der PT/INR-Wert im therapeutischen Bereich ($\geq 2,0$) lag. Die Behandlung wurde mit einer dosisangepassten Vitamin-K-Antagonisten-Gabe fortgesetzt, um die PT/INR-Werte im therapeutischen Bereich von 2,0 bis 3,0 zu halten.

In der Einstein-Extension-Studie wurden 1.197 Patienten mit TVT oder Lungenembolie hinsichtlich der Prävention von rezidivierender TVT und Lungenembolie untersucht. Die Behandlungsdauer betrug weitere 6 oder 12 Monate bei Patienten, die eine 6- bis 12-monatige Behandlung wegen venöser Thromboembolie abgeschlossen hatten, je nach klinischer Beurteilung des Prüfarztes. Rivaroxaban 20 mg einmal täglich wurde mit Placebo verglichen.

Einstein DVT, PE und Extension verwendeten dieselben vordefinierten primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine symptomatische rezidivierende VTE, definiert als eine Kombination aus rezidivierender TVT oder tödlicher oder nicht tödlicher Lungenembolie. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wurde definiert als eine Kombination aus rezidivierender TVT, nicht tödlicher Lungenembolie und Gesamtmortalität.

In der Einstein Choice-Studie wurden 3.396 Patienten mit bestätigter symptomatischer TVT und/oder Lungenembolie, die eine 6- bis 12-monatige Antikoagulationstherapie abgeschlossen hatten, hinsichtlich der Prävention tödlicher Lungenembolien oder nicht tödlicher symptomatischer rezidivierender TVT oder Lungenembolien untersucht. Patienten mit einer Indikation für eine fortgesetzte therapeutische Antikoagulation mit en wurden von 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 war eine symptomatische rezidivierende VTE, definiert als eine Kombination aus rezidivierender TVT oder tödlicher oder nicht tödlicher Lungenembolie.

In der Einstein-DVT-Studie (siehe Tabelle 6) erwies sich Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts als nicht unterlegen gegenüber Enoxaparin/VKA ($p < 0,0001$ (Test auf Nichtunterlegenheit); HR: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (Test auf Überlegenheit)). Der vorab festgelegte klinische Nettonutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungsereignisse) wurde mit einer HR von 0,67 ((95 % KI: 0,47–0,95), nominaler p-Wert $p = 0,027$) zugunsten von Rivaroxaban angegeben. Die INR-Werte lagen während der durchschnittlichen Behandlungsdauer von 189 Tagen zu 60,3 % im therapeutischen Bereich und in den Gruppen mit einer geplanten Behandlungsdauer von 3, 6 und 12 Monaten zu 55,4 %, 60,1 % bzw. 62,8 %. In der Enoxaparin/VKA-Gruppe gab es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Niveau der mittleren TTR (Zeit im Ziel-INR-Bereich von 2,0 bis 3,0) in den gleich großen Tertilen und der Inzidenz der rezidivierenden VTE ($P = 0,932$ für die Interaktion). Innerhalb des höchsten Tertils nach Zentrum betrug die HR für Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,69 (95 % CI: 0,35–1,35).

Die Inzidenzraten für den primären Sicherheitsendpunkt (schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutungsereignisse) sowie für den sekundären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungsereignisse) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Tabelle 6: Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit aus der Phase-III-Studie Einstein DVT

Studienpopulation	3.449 Patienten mit symptomatischer akuter tiefer Venenthrombose	
Behandlungsdosis und -dauer	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 Lungenembolie	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatische Lungenembolie und TVT	1 (0,1 %)	0
Tödliche Lungenembolie/Tod, bei dem eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Schwere Blutungen	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Enoxaparin für mindestens 5 Tage, überlappend mit und gefolgt von VKA

* $p < 0,0001$ (Nichtunterlegenheit gegenüber einem vorab festgelegten HR von 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (Überlegenheit)

In der Einstein-PE-Studie (siehe Tabelle 7) erwies sich Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts als nicht unterlegen gegenüber Enoxaparin/VKA ($p=0,0026$ (Test auf Nichtunterlegenheit); HR: 1,123 (0,749–1,684)). Der vorab festgelegte klinische Nettonutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungsereignisse) wurde mit einer HR von 0,849 (95 % KI: 0,633 – 1,139), nominalem p-Wert $p = 0,275$ angegeben. Die INR-Werte lagen während der durchschnittlichen Behandlungsdauer von 215 Tagen zu 63 % im therapeutischen Bereich und in den Gruppen mit einer geplanten Behandlungsdauer von 3, 6 und 12 Monaten zu 57 %, 62 % bzw. 65 %. In der Enoxaparin/VKA-Gruppe gab es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Niveau der mittleren TTR (Zeit im Ziel-INR-Bereich von 2,0–3,0) in den gleich großen Tertilen und der Inzidenz

der rezidivierenden VTE ($p = 0,082$ für die Interaktion). Innerhalb des höchsten Tertils nach Zentrum betrug die HR mit Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,642 (95 % CI: 0,277–1,484).

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

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

Studienpopulation	4.832 Patienten mit akuter symptomatischer Lungenembolie	
Behandlungsdosis und -dauer	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 Lungenembolie	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatische Lungenembolie und tiefe Venenthrombose	0	2 (<0,1 %)
Tödliche Lungenembolie/Tod, wenn eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Schwere Blutungen	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Enoxaparin für mindestens 5 Tage, überlappend mit und gefolgt von VKA

* $p < 0,0026$ (Nichtunterlegenheit gegenüber einem vorab festgelegten HR von 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Es wurde eine vorab festgelegte gepoolte Analyse der Ergebnisse der Einstein-DVT- und Einstein-PE-Studien durchgeführt (siehe Tabelle 8).

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

Studienpopulation	8.281 Patienten mit akuter symptomatischer TVT oder Lungenembolie	
Behandlungsdosis und -dauer	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 PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatische Lungenembolie und tiefe Venenthrombose	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Tödliche Lungenembolie/Tod, wenn eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)

Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Schwere Blutungen	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

- a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, anschließend 20 mg einmal täglich
b) Enoxaparin für mindestens 5 Tage, überlappend mit und gefolgt von VKA
* $p < 0,0001$ (Nichtunterlegenheit gegenüber einem vorab festgelegten HR von 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Der vorab festgelegte klinische Nettonutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungsereignisse) der gepoolten Analyse wurde mit einem HR von 0,771 (95 % KI: 0,614–0,967) und einem nominalen p-Wert von $p = 0,0244$ angegeben.

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

Tabelle 9: Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse aus der Phase-III-Einstein-Verlängerungsstudie

Studienpopulation	1.197 Patienten setzten die Behandlung und Prävention von wiederkehrenden venösen Thromboembolien fort	
Behandlungsdosis und -dauer	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 PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Tödliche Lungenembolie/Tod, bei dem eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Schwere Blutungen	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)
Blutung		

a) Rivaroxaban 20 mg einmal täglich

* $p < 0,0001$ (Überlegenheit), HR: 0,185 (0,087 – 0,393)

In der Einstein Choice-Studie (siehe Tabelle 10) waren sowohl Rivaroxaban 20 mg als auch 10 mg hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts dem Acetylsalicylsäure 100 mg überlegen. Der primäre Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungsereignisse) war bei Patienten, die einmal täglich mit Rivaroxaban 20 mg und 10 mg behandelt wurden, ähnlich wie bei Patienten, die Acetylsalicylsäure 100 mg erhielten.

Tabelle 10: Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse aus der Phase-III-Studie Einstein Choice

Studienpopulation	3.396 Patienten setzten die Prävention einer wiederkehrenden venösen Thromboembolie fort		
Behandlungsdosis	Rivaroxaban 20 mg einmal täglich N = 1.107	Rivaroxaban 10 mg einmal täglich N=1.127	ASA 100 mg einmal täglich N=1.131
Mediane Behandlungsdauer	349 [189–362] Tage	353 [190–362] Tage	350 [186–362] Tage

[Interquartilsbereich]			
Symptomatische rezidivierende VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatische rezidivierende Lungenembolie	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatische rezidivierende TVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Tödliche Lungenembolie/Tod, bei dem eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Symptomatische rezidivierende VTE, MI, Schlaganfall oder nicht-ZNS systemische Embolie	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Schwere Blutungen	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Symptomatische rezidivierende VTE oder schwere Blutungen (klinischer Nettonutzen)	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. ASA 100 mg einmal täglich; HR = 0,44 (0,27–0,71), p = 0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg einmal täglich vs. ASA 100 mg einmal täglich; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nominal)

Zusätzlich zum Phase-III-Programm EINSTEIN wurde eine prospektive, nicht-interventionelle, offene Kohortenstudie (XALIA) mit zentraler Ergebnisbewertung durchgeführt, die wiederkehrende VTE, schwere Blutungen und den Tod durch e Ursachen umfasste. 5.142 Patienten mit akuter TVT wurden in die Studie aufgenommen, um die langfristige Sicherheit von Rivaroxaban im Vergleich zur Standard-Antikoagulationstherapie in der klinischen Praxis zu untersuchen.

Die Raten für schwere Blutungen, rezidivierende VTE und Gesamtmortalität betrugen für Rivaroxaban 0,7 %, 1,4 % bzw. 0,5 %. Es gab Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen der Patienten, darunter Alter, Krebserkrankung und Nierenfunktionsstörung. Eine vorab festgelegte stratifizierte Propensity-Score-Analyse wurde verwendet, um die gemessenen Unterschiede zu den Ausgangswerten auszugleichen, aber trotz dieser Maßnahme können verbleibende Störfaktoren die Ergebnisse beeinflussen. Die adjustierten HRs beim Vergleich von Rivaroxaban und Standardtherapie für schwere Blutungen, rezidivierende VTE und Gesamtmortalität betrugen 0,77 (95 % KI 0,40–1,50) 0,91 (95 % KI 0,54–1,54) bzw. 0,51 (95 % KI 0,24–1,07).

Diese Ergebnisse in der klinischen Praxis stehen im Einklang mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei dieser Indikation.

In einer nicht-interventionellen Studie nach der Zulassung wurde Rivaroxaban bei mehr als 40.000 Patienten ohne Krebsanamnese aus vier Ländern zur Behandlung oder Prävention von TVT und Lungenembolie verschrieben. Die Ereignisraten pro 100 Patientenjahre für symptomatische/klinisch manifeste VTE/thromboembolische Ereignisse, die zu einer Krankenhausaufnahme 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 einer Ereignisrate pro 100 Patientenjahre von 0,31 (95 % KI 0,23–0,42) für intrakranielle Blutungen, 0,89 (95 % CI 0,67–

1,17) bei gastrointestinalen Blutungen, 0,44 (95 % CI 0,26–0,74) bei urogenitalen Blutungen und 0,41 (95 % CI 0,31–0,54) bei sonstigen Blutungen.

Pädiatrische Population

Behandlung von VTE und Prävention von VTE-Rezidiven bei pädiatrischen Patienten

Insgesamt 727 Kinder mit bestätigter akuter VTE, von denen 528 Rivaroxaban erhielten, wurden in 6 offenen, multizentrischen pädiatrischen Studien untersucht. Die körpergewichtsabhängige Dosierung bei Patienten von der Geburt bis zu einem Alter von weniger als 18 Jahren führte zu einer Rivaroxaban-Exposition, die derjenigen bei erwachsenen DVT-Patienten entsprach, die mit Rivaroxaban 20 mg einmal täglich behandelt wurden, wie in der Phase-III-Studie bestätigt wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Die Phase-III-Studie EINSTEIN Junior war eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene multizentrische klinische Studie an 500 pädiatrischen Patienten (im Alter von der Geburt bis < 18 Jahren) mit bestätigter akuter VTE.

Es nahmen 276 Kinder im Alter von 12 bis < 18 Jahren, 101 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, 69 Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren und 54 Kinder im Alter von < 2 Jahren.

Die Index-VTE wurde entweder als zentralvenöse Katheter-assoziierte VTE (CVC-VTE; 90/335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe, 37/165 Patienten in der Vergleichsgruppe), zerebrale Venen- und Sinusthrombose (CVST; 74/335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe, 43/165 Patienten in der Vergleichsgruppe) und alle anderen, einschließlich TVT und Lungenembolie (nicht-CVC-VTE; 171/335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe, 85/165 Patienten in der Vergleichsgruppe). Die häufigste Form der Indexthrombose bei Kindern im Alter von 12 bis < 18 Jahren war die Nicht-CVC-VTE bei 211 (76,4 %); bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren und im Alter von 2 bis < 6 Jahren war es bei 48 (47,5 %) bzw. 35 (50,7 %) eine CVST; und bei Kindern im Alter von < 2 Jahren war es bei 37 (68,5 %) eine CVC-VTE. In der Rivaroxaban-Gruppe gab es keine Kinder unter 6 Monaten mit CVST. 22 der Patienten mit CVST hatten eine ZNS-Infektion (13 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und 9 Patienten in der Vergleichsgruppe).

Bei 438 (87,6 %) Kindern wurde die VTE durch persistierende, transiente oder sowohl persistierende als auch transiente Risikofaktoren ausgelöst.

Die Patienten erhielten eine Initialbehandlung mit therapeutischen Dosen von UFH, LMWH oder Fondaparinux über mindestens 5 Tage und wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder eine an das Körpergewicht angepasste Dosis Rivaroxaban oder eine Vergleichsgruppe (Heparine, VKA) für eine Hauptstudienbehandlungsdauer von 3 Monaten (1 Monat für Kinder < 2 Jahre mit CVC-VTE) zu erhalten. Am Ende der Hauptbehandlungsphase der Studie wurde die zu Beginn durchgeführte diagnostische Bildgebung wiederholt, sofern dies klinisch möglich war. Die Studienbehandlung konnte zu diesem Zeitpunkt beendet oder nach Ermessen des Prüfarztes bis zu insgesamt 12 Monaten (bei Kindern < 2 Jahren mit CVC-VTE bis zu 3 Monaten) fortgesetzt werden.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die symptomatische rezidivierende VTE. Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Kombination aus schweren Blutungen und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen (CRNMB). Alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden zentral von einem unabhängigen Ausschuss bewertet, der hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet war. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse sind in den Tabellen 11 und 12 unten aufgeführt.

Rezidivierende VTEs traten in der Rivaroxaban-Gruppe bei 4 von 335 Patienten und in der Vergleichsgruppe bei 5 von 165 Patienten auf. Der zusammengesetzte Endpunkt aus schweren Blutungen und CRNMB wurde bei 10 von 329 Patienten (3 %), die mit Rivaroxaban behandelt wurden, und bei 3 von 162 Patienten (1,9 %), die mit dem Vergleichspräparat behandelt wurden,

berichtet. Ein klinischer Nettonutzen (symptomatische rezidivierende VTE plus schwere Blutungsereignisse) wurde in der Rivaroxaban-Gruppe bei 4 von 335 Patienten und in der Vergleichsgruppe bei 7 von 165 Patienten berichtet. Eine Normalisierung der Thrombuslast bei wiederholter Bildgebung trat bei 128 von 335 Patienten unter Rivaroxaban-Behandlung und bei 43 von 165 Patienten in der Vergleichsgruppe auf. Diese Ergebnisse waren in den verschiedenen Altersgruppen im Allgemeinen ähnlich. In der Rivaroxaban-Gruppe traten bei 119 (36,2 %) Kindern behandlungsbedingte Blutungen auf, in der Vergleichsgruppe bei 45 (27,8 %) Kindern.

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 %)
Kombiniert: Symptomatische rezidivierende VTE + asymptomatische Verschlechterung bei wiederholter Bildgebung	5 (1,5 %, 95 % KI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % KI 1,6 % – 7,6 %)
Kombiniert: Symptomatische rezidivierende VTE + asymptomatische Verschlechterung + keine Veränderung bei wiederholter Bildgebung	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % KI 7,3 % – 17,4 %)
Normalisierung bei wiederholter Bildgebung	128 (38,2 %, 95 % KI 33,0 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % KI 19,8 % – 33,0 %)
Kombiniert: Symptomatische rezidivierende VTE + schwere Blutung (klinischer Nettonutzen)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % KI 2,0 % – 8,4 %)
Tödliche oder nicht tödliche Lungenembolie	1 (0,3 %, 95 % KI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % KI 0,0 % – 3,1 %)

*FAS = vollständiger Analysesatz, alle randomisierten Kinder

Tabelle 12: Sicherheitsergebnisse am Ende der Hauptbehandlungsphase

	Rivaroxaban N=329*	Vergleichspräparat N=162*
Kombinierter Endpunkt: Schwere Blutungen + CRNMB (primärer Sicherheitsendpunkt Ergebnis)	10 (3,0 %, 95 % KI 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % KI 0,5 % – 5,3 %)
Starke Blutungen	0 (0,0 %, 95 % KI 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % KI 0,2 % – 4,3 %)
Alle behandlungsbedingten Blutungen	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = Sicherheitsanalyseset, alle Kinder, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.

Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Rivaroxaban war bei der pädiatrischen VTE-Population und der DVT/PE-Population bei Erwachsenen weitgehend ähnlich, jedoch war der Anteil der Probanden mit Blutungen in der pädiatrischen VTE-Population höher als in der DVT/PE-Population bei Erwachsenen.

Patienten mit hochriskantem dreifach positivem Antiphospholipid-Syndrom

In einer vom Prüfer initiierten, randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit verblindeter Endpunktbewertung wurde Rivaroxaban bei Patienten mit Thrombose in der Vorgeschichte, diagnostiziertem Antiphospholipid-Syndrom und hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse (positiv für alle 3 Antiphospholipid-Tests: Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper). Die Studie wurde nach der Aufnahme von 120 Patienten vorzeitig abgebrochen, da es bei den Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe zu einer übermäßigen Häufung von Ereignissen kam. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 569 Tage. 59 Patienten wurden randomisiert und erhielten 20 mg Rivaroxaban (15 mg für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 50 ml/min) und 61 Patienten erhielten Warfarin (INR 2,0–3,0). Thromboembolische Ereignisse traten bei 12 % der Patienten auf, die randomisiert Rivaroxaban erhielten (4 ischämische Schlaganfälle und 3 Myokardinfarkte). Bei den Patienten, die randomisiert Warfarin erhielten, wurden keine Ereignisse berichtet. Schwere Blutungen traten bei 4 Patienten (7 %) der Rivaroxaban-Gruppe und bei 2 Patienten (3 %) der Warfarin-Gruppe auf.

Pädiatrische Population

Die Europäische Arzneimittelagentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Rivaroxaban in allen Untergruppen der pädiatrischen Population zur Prävention thromboembolischer Ereignisse ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Anwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Die folgenden Informationen basieren auf Daten, die bei Erwachsenen gewonnen wurden. Rivaroxaban wird schnell resorbiert, wobei die maximalen Konzentrationen (C_{max}) 2 bis 4 Stunden nach Einnahme der Tablette erreicht werden.

Die orale Resorption von Rivaroxaban ist nahezu vollständig und die orale Bioverfügbarkeit ist hoch (80–100 %) für die

2,5-mg- und 10-mg-Tabletten unabhängig davon, ob sie nüchtern oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit hat keinen Einfluss auf die AUC oder C_{max} von Rivaroxaban bei einer Dosis von 2,5 mg und 10 mg.

Aufgrund einer verringerten Resorption wurde für die 20-mg-Tablette unter Nüchternbedingungen eine orale Bioverfügbarkeit von 66 % ermittelt. Bei Einnahme von Rivaroxaban 20-mg-Tabletten zusammen mit Nahrung wurde im Vergleich zur Einnahme der Tablette unter Nüchternbedingungen ein Anstieg der mittleren AUC um 39 % beobachtet, was auf eine nahezu vollständige Resorption und eine hohe orale Bioverfügbarkeit hinweist. Rivaroxaban 20 mg ist zusammen mit Nahrung einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bei einer Dosierung von bis zu etwa 15 mg einmal täglich in nüchternem Zustand annähernd linear. Unter Nahrungsbedingungen zeigten Rivaroxaban-Tabletten mit 10 mg, 15 mg und 20 mg eine Dosisproportionalität. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Auflösung begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei steigender Dosis.

Die Variabilität der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist moderat, mit einer interindividuellen Variabilität (CV%) zwischen 30 % und 40 %.

Die Absorption von Rivaroxaban hängt vom Ort seiner Freisetzung im Magen-Darm-Trakt ab. Bei Freisetzung von Rivaroxaban-Granulat im proximalen Dünndarm wurde eine Verringerung der AUC und C_{max} um 29 % bzw. 56 % im Vergleich zur Tablette berichtet. Die Exposition wird weiter verringert, wenn Rivaroxaban im distalen Dünndarm oder im aufsteigenden Dickdarm freigesetzt wird. Daher sollte die Verabreichung von Rivaroxaban distal zum Magen vermieden werden, da dies

zu einer verminderten Absorption und einer damit verbundenen geringeren Rivaroxaban-Exposition führen kann.

Die Bioäquivalenz wurde für die orodispersierbare Filmformulierung im Vergleich zur Tablette bei einer Dosis von 10 mg im nüchternen Zustand sowie bei einer Dosis von 20 mg im gesättigten Zustand nachgewiesen.

Pädiatrische Population

Kinder erhielten Rivaroxaban-Tabletten oder -Suspension zum Einnehmen während oder kurz nach der Mahlzeit oder Nahrungsaufnahme und mit einer typischen Flüssigkeitsmenge, um eine zuverlässige Dosierung bei Kindern sicherzustellen. Wie bei Erwachsenen wird Rivaroxaban nach oraler Verabreichung als Tablette oder Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Kindern leicht resorbiert. Es wurde kein Unterschied in der Resorptionsrate oder im Ausmaß der Resorption zwischen der Tablette und dem Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen beobachtet. Es liegen keine PK-Daten nach intravenöser Verabreichung an Kinder vor, sodass die absolute Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban bei Kindern unbekannt ist. Es wurde eine Abnahme der relativen Bioverfügbarkeit bei steigenden Dosen (in mg/kg Körpergewicht) festgestellt, was auf Absorptionsbeschränkungen bei höheren Dosen hindeutet, selbst wenn diese zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Rivaroxaban 20 mg Schmelztabletten sollten zusammen mit einer Mahlzeit oder mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung bei Erwachsenen ist mit etwa 92 % bis 95 % hoch, wobei Serumalbumin die Hauptbindungskomponente ist. Das Verteilungsvolumen ist moderat, wobei V_{ss} etwa 50 Litern.

Pädiatrische Population

Es liegen keine Daten zur Plasmaproteinbindung von Rivaroxaban speziell bei Kindern vor. Es liegen keine PK-Daten nach intravenöser Verabreichung von Rivaroxaban an Kinder vor. $V_{(ss)}$ geschätzt mittels Populations-PK-Modellierung bei Kindern (Altersbereich 0 bis < 18 Jahre) nach oraler Verabreichung von Rivaroxaban ist abhängig vom Körpergewicht und kann mit einer allometrischen Funktion beschrieben werden, mit einem Durchschnitt von 113 l für einen Probanden mit einem Körpergewicht von 82,8 kg.

In-vitro-Daten zeigen keine relevanten Unterschiede in der Plasmaproteinbindung von Rivaroxaban bei Kindern verschiedener Altersgruppen im Vergleich zu Erwachsenen. Es liegen keine PK-Daten nach intravenöser Verabreichung von Rivaroxaban an Kinder vor. Der mittels Populations-PK-Modellierung bei Kindern (Altersgruppe 0 bis < 18 Jahre) nach oraler Verabreichung von Rivaroxaban geschätzte V_{ss} ist vom Körpergewicht abhängig und kann mit einer allometrischen Funktion beschrieben werden, mit einem Durchschnitt von 113 l für einen Probanden mit einem Körpergewicht von 82,8 kg.

Biotransformation und Elimination

Bei Erwachsenen werden etwa 2/3 der verabreichten Rivaroxaban-Dosis metabolisch abgebaut, wobei die Hälfte über die Nieren und die andere Hälfte über den Stuhl ausgeschieden wird. Das letzte Drittel der verabreichten Dosis wird als unveränderter Wirkstoff direkt über die Nieren in den Urin ausgeschieden, hauptsächlich über die aktive renale Sekretion.

Rivaroxaban wird über CYP3A4, CYP2J2 und CYP-unabhängige Mechanismen metabolisiert. Der oxidative Abbau der Morpholinon-Gruppe und die Hydrolyse der Amidbindungen sind die wichtigsten Orte der Biotransformation. Basierend auf In-vitro-Untersuchungen ist Rivaroxaban ein Substrat der Transporterproteine P-gp (P-Glykoprotein) und Bcrp (Brustkrebs-Resistenzprotein).

Unverändertes Rivaroxaban ist die wichtigste Verbindung im menschlichen Plasma, wobei keine bedeutenden oder aktiven zirkulierenden Metaboliten vorhanden sind. Mit einer systemischen Clearance von etwa 10 l/h kann Rivaroxaban als Substanz mit geringer Clearance eingestuft werden. Nach intravenöser Verabreichung einer Dosis von 1 mg beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 4,5 Stunden. Nach oraler Verabreichung wird die Elimination durch die Absorptionsrate begrenzt. Die Elimination von Rivaroxaban aus dem Plasma erfolgt bei jungen Menschen mit einer terminalen Halbwertszeit von 5 bis 9 Stunden und bei älteren Menschen mit einer terminalen Halbwertszeit von 11 bis 13 Stunden.

Pädiatrische Population

Es liegen keine spezifischen Daten zum Metabolismus bei Kindern vor. Es liegen keine PK-Daten nach intravenöser Verabreichung von Rivaroxaban an Kinder vor. Die über Populations-PK-Modellierung bei Kindern (Altersgruppe 0 bis < 18 Jahre) nach oraler Verabreichung von Rivaroxaban geschätzte CL ist vom Körpergewicht abhängig und kann mit einer allometrischen Funktion beschrieben werden, mit einem Durchschnitt von 8 l/h für einen Probanden mit einem Körpergewicht von 82,8 kg. Die geometrischen Mittelwerte für die über Populations-PK-Modellierung geschätzten Dispositionshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) nehmen mit abnehmendem Alter ab und reichen von 4,2 Stunden bei Jugendlichen über etwa 3 Stunden bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren bis hin zu 1,9 bzw. 1,6 Stunden bei Kindern im Alter von 0,5 bis < 2 Jahren bzw. unter 0,5 Jahren.

Besondere Populationen

Geschlecht

Bei Erwachsenen gab es keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Eine explorative Analyse ergab keine relevanten Unterschiede in der Rivaroxaban-Exposition zwischen männlichen und weiblichen Kindern.

Ältere Patienten

Ältere Patienten wiesen höhere Plasmakonzentrationen auf als jüngere Patienten, wobei die mittleren AUC-Werte etwa 1,5-fach höher waren, was hauptsächlich auf eine verminderte (scheinbare) Gesamt- und renale Clearance zurückzuführen ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Unterschiedliche Gewichtsklassen

Bei Erwachsenen hatten extreme Körpergewichte (< 50 kg oder > 120 kg) nur einen geringen Einfluss auf die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen (weniger als 25 %). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Bei Kindern wird Rivaroxaban auf der Grundlage des Körpergewichts dosiert. Eine explorative Analyse ergab keinen relevanten Einfluss von Untergewicht oder Adipositas auf die Rivaroxaban-Exposition bei Kindern.

Interethnische Unterschiede

Bei Erwachsenen wurden keine klinisch relevanten interethnischen Unterschiede zwischen kaukasischen, afroamerikanischen, hispanischen, japanischen oder chinesischen Patienten hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Rivaroxaban beobachtet.

Eine explorative Analyse ergab keine relevanten interethnischen Unterschiede in der Rivaroxaban-Exposition bei japanischen, chinesischen oder asiatischen Kindern außerhalb Japans und Chinas im Vergleich zur jeweiligen gesamten pädiatrischen Population.

Leberfunktionsstörung

Erwachsene Patienten mit Leberzirrhose und leichter Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child-Pugh-Klasse A) zeigten nur geringfügige Veränderungen in der Pharmakokinetik von Rivaroxaban (durchschnittlich 1,2-fache Erhöhung der Rivaroxaban-AUC), die nahezu mit denen der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe vergleichbar waren. Bei Patienten mit Leberzirrhose und

mittelschwerer Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child-Pugh-Klasse B) war die mittlere Rivaroxaban-AUC signifikant um das 2,3-fach erhöht. Die ungebundene AUC war um das 2,6-Fache erhöht. Diese Patienten wiesen auch eine verminderte renale Elimination von Rivaroxaban auf, ähnlich wie Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Die Hemmung der Faktor-Xa-Aktivität war bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 2,6 erhöht; die Verlängerung der PT war in ähnlicher Weise um den Faktor 2,1 erhöht. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung reagierten empfindlicher auf Rivaroxaban, was zu einer steileren PK/PD-Beziehung zwischen Konzentration und PT führte.

Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko einhergehen, einschließlich Patienten mit Leberzirrhose der Stadien B und C nach Child-Pugh (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern mit Leberfunktionsstörungen vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Erwachsenen kam es zu einem Anstieg der Rivaroxaban-Exposition, der mit einer Abnahme der Nierenfunktion korrelierte, gemessen anhand der Kreatinin-Clearance. Bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min), mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) und schwerer (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) waren die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen (AUC) um das 1,4-, 1,5- bzw. 1,6-Fache erhöht. Entsprechende Erhöhungen der pharmakodynamischen Wirkungen waren ausgeprägter. Bei Personen mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung war die Gesamthemmung der Faktor-Xa-Aktivität von n im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 1,5, 1,9 bzw. 2,0 erhöht; die Verlängerung der PT war in ähnlicher Weise um den Faktor 1,3, 2,2 bzw. 2,4 erhöht.

Es liegen keine Daten zu Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 15 ml/min vor. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen. Rivaroxaban ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min 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 m²) vor.

Pharmakokinetische Daten bei Patienten

Bei Patienten, die Rivaroxaban zur Behandlung einer akuten TVT in einer Dosierung von 20 mg einmal täglich erhielten, betrug die geometrische mittlere Konzentration (90 %-Vorhersageintervall) 2 bis 4 Stunden und etwa 24 Stunden nach der Dosis (was in etwa den maximalen und minimalen Konzentrationen während des Dosierungsintervalls entspricht) 215 (22 bis 535) bzw. 32 (6–239) mcg/l.

Bei pädiatrischen Patienten mit akuter VTE, die eine an das Körpergewicht angepasste Rivaroxaban-Dosis erhielten, die zu einer ähnlichen Exposition wie bei erwachsenen DVT-Patienten führte, die eine Dosis von 20 mg einmal täglich erhielten, sind die geometrischen Mittelkonzentrationen (90 %-Intervall) zu den Probenahmezeitpunkten, die in etwa die maximalen und minimalen Konzentrationen während des Dosierungsintervalls darstellen, in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Zusammenfassende Statistik (geometrischer Mittelwert (90 %-Intervall)) der Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen im Steady State (mcg/l) nach Dosierungsschema und Alter

Zeitintervalle								
n.d.	N	12 - < 18 Jahre	N	6 -< 12 Jahre				

2,5–4 Stunden nach der Mahlzeit	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 Stunden nach der Geburt	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
zweimal täglich	N	6–&lt; 12 Jahre	N	2 –&lt; 6 Jahre	N	0,5–2 Jahre		
2,5–4 Stunden nach der Geburt	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n.c.		
10–16 Stunden nach der Mahlzeit	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 –&lt; 6 Jahre	N	Geburt – &lt; 2 Jahre	N	0,5 –&lt; 2 Jahre	N	Geburt – &lt; 0,5 Jahre
0,5–3 Stunden nach der Geburt	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 Stunden nach der Mahlzeit	3	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.c. = nicht berechnet
Werte unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) wurden für die Berechnung der Statistiken durch 1/2 LLOQ ersetzt (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Pharmakokinetisch-pharmakodynamische Beziehung

Die pharmakokinetisch-pharmakodynamische (PK/PD) Beziehung zwischen der Rivaroxaban-Plasmakonzentration und mehreren PD-Endpunkten (Faktor-Xa-Hemmung, PT, aPTT, Heptest) wurde nach Verabreichung einer breiten Dosisbandbreite (5–30 mg zweimal täglich) untersucht. Die Beziehung zwischen der Rivaroxaban-Konzentration und der Faktor-Xa-Aktivität ließ sich am besten durch ein Emax-Modell beschreiben. Für die PT beschrieb das lineare Intercept-Modell die Daten im Allgemeinen besser. Je nach den verwendeten PT-Reagenzien unterschied sich die Steigung erheblich. Bei Verwendung von Neoplastin PT betrug die Ausgangs-PT etwa 13 s und bei Verwendung v -PT lag die Steigung bei etwa 3 bis 4 s/(100 mcg/l). Die Ergebnisse der PK/PD-Analysen in Phase II und III stimmten mit den bei gesunden Probanden ermittelten Daten überein.

Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Indikation zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen.

5.3 Präklinische Sicherheitsdaten

Nichtklinische Daten zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Einzeldosis-Toxizität, Phototoxizität, Genotoxizität, Karzinogenitätspotenzial und Jugendtoxizität.

Die in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachteten Wirkungen waren hauptsächlich auf die übermäßige pharmakodynamische Aktivität von Rivaroxaban zurückzuführen. Bei Ratten wurden bei klinisch relevanten Expositionskonzentrationen erhöhte IgG- und IgA-Plasmaspiegel beobachtet. Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität im Zusammenhang mit der pharmakologischen

Wirkungsweise von Rivaroxaban (z. B. hämorrhagische Komplikationen) gezeigt. Bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen wurden Embryo-Fötus-Toxizität (Verlust nach der Implantation, verzögerte/fortgeschrittene Ossifikation, multiple helle Flecken in der Leber) und eine erhöhte Inzidenz häufiger Fehlbildungen sowie Veränderungen der Plazenta beobachtet. In der prä- und postnatalen Studie an Ratten wurde bei Dosen, die für die Muttertiere toxisch waren, eine verminderte Lebensfähigkeit der Nachkommen beobachtet.

Rivaroxaban wurde bei jugendlichen Ratten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 3 Monaten ab dem 4. postnatalen Tag getestet und zeigte einen nicht dosisabhängigen Anstieg der periinsulären Blutungen. Es wurden keine Hinweise auf eine zielorganspezifische Toxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der Hilfsstoffe

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Povidon K30
Macrogolglycerolhydroxystearat
Natriumlaurylsulfat
Sucralose
Maltodextrin
Rotes Eisenoxid
Pfefferminzaroma
Triethylcitrat
Glycerin

6.2 Unverträglichkeiten

Nicht zutreffend.

6.3 Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Lagerung

Das Produkt sollte in der Originalverpackung gelagert werden und erfordert keine besonderen Temperaturbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Schmelztablette ist in einer 4-lagigen Laminatverpackung (d. h. Papier/PET/Alu/PE-Beutel) verpackt.

Packungsgröße

10 Schmelztabletten
30 Schmelztabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Handhabung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind gemäß den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7 ZULASSUNGSINHABER

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
Nummer 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1994/005

EU/1/25/1994/006

9. DATUM DER ERSTMALIGEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 19. September 2025

10. DATUM DER ÜBERARBEITUNG DES TEXTES

ANHANG II

- A. FÜR DIE FREIGABE DER CHARGE
VERANTWORTLICHER(E) HERSTELLER**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN
HINSICHTLICH DER LIEFERUNG UND VERWENDUNG**
- C SONSTIGE BEDINGUNGEN UND ANFORDERUNGEN
DER VERMARKTUNGSGENEHMIGUNG**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN
HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN
VERWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICHER HERSTELLER

Name und Anschrift des/der für die Chargenfreigabe verantwortlichen Herstellers/Hersteller

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Österreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN BEZÜGLICH DER LIEFERUNG UND VERWENDUNG

Arzneimittel, das der verschreibungspflichtigen Abgabe unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND ANFORDERUNGEN DER ZULASSUNG

• Regelmäßige Sicherheitsberichte (PSURs)

Die Anforderungen für die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der Liste der Referenztermine der Union (EURD-Liste) gemäß Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG und allen nachfolgenden Aktualisierungen, die auf dem europäischen Arzneimittelportal veröffentlicht werden, festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagementplan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss die erforderlichen Pharmakovigilanz-Maßnahmen und -Interventionen durchführen, die im vereinbarten RMP in Modul 1.8.2 der Genehmigung für das Inverkehrbringen und in allen vereinbarten späteren Aktualisierungen des RMP aufgeführt sind.

Ein aktualisierter RMP ist vorzulegen:

- auf Verlangen der Europäischen Arzneimittelagentur;
- bei jeder Änderung des Risikomanagementsystems, insbesondere aufgrund neuer Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Profiles führen können, oder aufgrund des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Zulassungsinhaber muss vor der Markteinführung ein Informationspaket für alle Ärzte bereitstellen, von denen erwartet wird, dass sie Svarya verschreiben/anwenden. Das Informationspaket soll das Bewusstsein für das potenzielle Blutungsrisiko während der Behandlung mit Svarya schärfen und Anleitungen zum Umgang mit diesem Risiko geben. Das Informationspaket für Ärzte sollte Folgendes enthalten:

- die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für verschreibende Ärzte
- Patienten-Warnkarten [Text in Anhang III enthalten]

Der Zulassungsinhaber muss den Inhalt und das Format des Leitfadens für verschreibende Ärzte zusammen mit einem Kommunikationsplan vor der Verteilung des Informationspakets „ “ in seinem Gebiet mit der zuständigen nationalen Behörde jedes Mitgliedstaats abstimmen. Der Leitfaden für verschreibende Ärzte sollte die folgenden wichtigen Sicherheitshinweise enthalten:

- Angaben zu Bevölkerungsgruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko
- Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Risikogruppen
- Leitlinien für den Wechsel von oder zu einer Behandlung mit Rivaroxaban
- Die Notwendigkeit der Einnahme von 15 mg und 20 mg zusammen mit einer Mahlzeit
- Umgang mit Überdosierungen
- Die Verwendung von Gerinnungstests und deren Auswertung
- Alle Patienten sollten über Folgendes aufgeklärt werden:
 - Anzeichen oder Symptome einer Blutung und wann ein Arzt aufgesucht werden muss.
 - Die Bedeutung der Einhaltung der Behandlung
 - Die Notwendigkeit, die 15 mg und 20 mg zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen
 - Die Notwendigkeit, die in jeder Packung enthaltene Patienten-Warnkarte stets bei sich zu tragen
 - Die Notwendigkeit, medizinisches Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie Svariya einnehmen, wenn sie sich einer Operation oder einem invasiven Eingriff unterziehen müssen.

Der Zulassungsinhaber muss außerdem jeder Arzneimittelpackung eine Patienten-Warnkarte beilegen, deren Wortlaut in Anhang III enthalten ist.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER AUSSENVERPACKUNG**AUSSENVERPACKUNG****1. NAME DES ARZNEIMITTELS**

Svariya 10 mg Schmelztablette

Rivaroxaban

2. ANGABE DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE

Jede Schmelztablette Schmelztablette 10 mg Rivaroxaban.

3. LISTE DER HILFSSTOFFE

Schmelztablette Macrogolglycerolhydroxystearat. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Schmelztabletten

10 Schmelztabletten

30 Schmelztabletten

5. VERABREICHUNGSWEISE UND -WEGE

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.
Zum Einnehmen

6. BESONDERER HINWEIS: DAS ARZNEIMITTEL MUSS AUSSERHALB DER SICHT- UND REICHWEITE VON KINDERN AUFBEWAHRT WERDEN

Außerhalb der Sichtweite und Reichweite von Kindern aufbewahren.

7. WEITERE BESONDERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

EXP

9. BESONDERE LAGERBEDINGUNGEN

Das Produkt sollte in der Originalverpackung gelagert werden.

10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER ENTSORGUNG VON UNVERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER ABFÄLLEN, DIE AUS SOLCHEN ARZNEIMITTELN STAMMEN, FALLS ZUTREFFEND**11. NAME UND ANSCHRIFT DES INHABERS DER ZULASSUNG**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
Númer 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. CHARGENNUMMER^t, SPENDE- UND PRODUKTCODES^t

CHARGEN

14. ALLGEMEINE KLASSIFIZIERUNG FÜR DIE LIEFERUNG**15. GEBRAUCHSANWEISUNG****16. INFORMATIONEN IN BRAILLE**

Svariya 10 mg

17. EINDEUTIGE KENNUNG – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

18. EINDEUTIGE IDENTIFIKATIONSNUMMER – VON MENSCHEN LESBARE DATEN

PC

SN
NN

ANGABEN, DIE AUF DER AUSSENVERPACKUNG ANZUGEBEN SIND

AUSSENKARTON

1. NAME DES ARZNEIMITTELS

Svariya 15 mg Schmelztablette

Rivaroxaban

2. ANGABE DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE

Jede Schmelztablette Schmelztablette 15 mg Rivaroxaban.

3. LISTE DER HILFSSTOFFE

Schmelztablette Macrogolglycerolhydroxystearat. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Schmelztabletten

10 Schmelztabletten

30 Schmelztabletten

5. VERABREICHUNGSWEISE UND -WEG

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

Zum Einnehmen

6. BESONDERER HINWEIS: DAS ARZNEIMITTEL MUSS AUSSERHALB DER SICHT- UND REICHWEITE VON KINDERN AUFBEWAHRT WERDEN

Außerhalb der Sichtweite und Reichweite von Kindern aufbewahren.

7. WEITERE BESONDERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

EXP

9. BESONDERE LAGERBEDINGUNGEN

Das Produkt sollte in der Originalverpackung gelagert werden.

10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER ENTSORGUNG VON UNVERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER ABFÄLLEN, DIE AUS SOLCHEN ARZNEIMITTELN STAMMEN, FALLS ZUTREFFEND

11. NAME UND ANSCHRIFT DES INHABERS DER ZULASSUNG

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
Nummer 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. CHARGENNUMMER<, SPENDE- UND PRODUKTCODES>

CHARGEN

14. ALLGEMEINE KLASSIFIZIERUNG FÜR DIE LIEFERUNG

15. GEBRAUCHSANWEISUNG

16. INFORMATIONEN IN BRAILLE

Svariya 15 mg

17. EINDEUTIGE KENNUNG – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

18. EINDEUTIGE KENNUNG – VON MENSCHEN LESBARE DATEN

PC
SN
NN

ANGABEN, DIE AUF DER AUSSENVERPACKUNG ANZUGEBEN SIND

AUSSENVERPACKUNG

1. NAME DES ARZNEIMITTELS

Svariya 20 mg Schmelztablette
Rivaroxaban

2. ANGABE DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE

Jede Schmelztablette Schmelztablette 20 mg Rivaroxaban

3. LISTE DER HILFSSTOFFE

Schmelztablette Macrogolglycerolhydroxystearat. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Schmelztabletten

10 Schmelztabletten

30 Schmelztabletten

5. VERABREICHUNGSWEISE UND -WEG

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.
Zum Einnehmen

6. BESONDERER HINWEIS: DAS ARZNEIMITTEL MUSS AUSSERHALB DER SICHT- UND REICHWEITE VON KINDERN AUFBEWAHRT WERDEN

Außerhalb der Sichtweite und Reichweite von Kindern aufbewahren.

7. WEITERE BESONDERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

EXP

9. BESONDERE LAGERBEDINGUNGEN

Das Produkt sollte in der Originalverpackung gelagert werden.

10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER ENTSORGUNG VON UNVERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER ABFÄLLEN, DIE AUS SOLCHEN ARZNEIMITTELN STAMMEN, FALLS ZUTREFFEND**11. NAME UND ANSCHRIFT DES INHABERS DER ZULASSUNG**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
Nummer 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. CHARGENNUMMER<, SPENDE- UND PRODUKTCODES>

CHARGEN

14. ALLGEMEINE KLASSIFIZIERUNG FÜR DIE LIEFERUNG**15. GEBRAUCHSANWEISUNG****16. INFORMATIONEN IN BRAILLE**

Svariya 20 mg

17. EINDEUTIGE KENNUNG – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

18. EINDEUTIGE KENNUNG – VON MENSCHEN LESBARE DATEN

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN, DIE AUF BLISTERVERPACKUNGEN ODER STRIPPS
ANZUGEBEN SIND**

SACHETS

1. NAME DES ARZNEIMITTELS

Svariya 10 mg Schmelztablette

Rivaroxaban

2. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. ABLAUFDATUM

EXP

4. CHARGENNUMMER

LOT

5. SONSTIGES

Hier abziehen

**MINDESTANGABEN, DIE AUF BLISTERVERPACKUNGEN ODER STRIPPS
ANZUGEBEN SIND**

SACHETS

1. NAME DES ARZNEIMITTELS

Svariya 15 mg Schmelztablette

Rivaroxaban

2. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. ABLAUFDATUM

EXP

4. CHARGENNUMMER

LOT

5. SONSTIGE

Hier abziehen

**MINDESTANGABEN, DIE AUF BLISTERVERPACKUNGEN ODER STRIPPS
ANZUGEBEN SIND**

SACHETS

1. NAME DES ARZNEIMITTELS

Svariya 20 mg Schmelztablette

Rivaroxaban

2. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. ABLAUFDATUM

EXP

4. CHARGENNUMMER

LOT

5. SONSTIGES

Hier abziehen

B. PACKUNGSBEILAGE

PATIENTENKARTE

[Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg Schmelztablette]

Patienten-Warnkarte

Shilpa (Logo)

Svariya 10 mg (Kästchen zur Angabe der verschriebenen Dosis ankreuzen)

Svariya 15 mg (Kästchen zur Angabe der verschriebenen Dosis ankreuzen)

Svariya 20 mg (Kästchen ankreuzen, um die verschriebene Dosis zu markieren)

♦ **Tragen Sie diese Karte immer bei sich**

♦ **Legen Sie diese Karte vor jeder Behandlung Ihrem Arzt oder Zahnarzt vor**

Ich werde mit Svariya (Rivaroxaban) antikoagulativ behandelt.

Name:

Adresse:

Geburtsdatum:

Gewicht:

Andere Medikamente/Erkrankungen:

Im Notfall bitte benachrichtigen:

Name des Arztes:

Telefonnummer des Arztes:

Stempel des Arztes:

Bitte benachrichtigen Sie auch:

Name:

Telefonnummer:

Beziehung:

Informationen für Gesundheitsdienstleister:

♦ INR-Werte sollten nicht verwendet werden, da sie kein verlässlicher Maßstab für die gerinnungshemmende Wirkung von Svariya sind.

Was muss ich über Svariya wissen?

♦ Svariya verdünnt das Blut, wodurch gefährliche Blutgerinnsel verhindert werden.

♦ Svariya muss genau nach den Anweisungen Ihres Arztes eingenommen werden. Um einen optimalen Schutz vor Blutgerinnseln zu gewährleisten, **dürfen Sie keine Dosis auslassen.**

♦ Sie dürfen die Einnahme von Svariya nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen, da sich dadurch Ihr Risiko für Blutgerinnsel erhöhen kann.

♦ Informieren Sie Ihren Arzt über alle anderen Medikamente, die Sie derzeit einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder einnehmen möchten, bevor Sie mit der Einnahme von Svariya beginnen.

♦ Informieren Sie Ihren Arzt darüber, dass Sie Svariya einnehmen, bevor Sie sich einer Operation oder einem invasiven Eingriff unterziehen.

Wann sollte ich meinen Arzt um Rat fragen?

Bei der Einnahme eines Blutverdünners wie Svariya ist es wichtig, sich über mögliche Nebenwirkungen im Klaren zu sein. Blutungen sind die häufigste Nebenwirkung. Beginnen Sie nicht mit der Einnahme von Svariya, wenn Sie wissen, dass Sie ein Blutungsrisiko haben, ohne dies vorher mit Ihrem Arzt zu besprechen. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie Anzeichen oder Symptome einer Blutung haben, wie z. B. die folgenden:

♦ Schmerzen

- ◆ Schwellungen oder Beschwerden
- ◆ Kopfschmerzen, Schwindel oder Schwäche
- ◆ ungewöhnliche Blutergüsse, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Schnittwunden, deren Blutung nur langsam aufhört
- ◆ stärkere Menstruationsblutungen oder vaginale Blutungen als normal
- ◆ Blut im Urin, das rosa oder braun sein kann, roter oder schwarzer Stuhl
- ◆ Bluthusten oder Erbrechen von Blut oder einer Substanz, die wie Kaffeesatz aussieht

Wie nehme ich Svarya ein?

- ◆ Um einen optimalen Schutz zu gewährleisten, kann Svarya
 - 10 mg mit oder ohne Nahrung eingenommen werden
 - 15 mg muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden
 - 20 mg muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden

Packungsbeilage: Informationen für den Anwender

Svariya 10 mg Schmelztablette

Rivaroxaban

Lesen Sie diese Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie Schmelztablette wichtige Informationen für Sie.

- Bewahren Sie diese Packungsbeilage auf. Sie müssen sie möglicherweise später noch einmal lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen verschrieben. Geben Sie es nicht an andere Personen weiter. Es kann ihnen schaden, auch wenn sie die gleichen Krankheitssymptome wie Sie haben.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind. Siehe Abschnitt 4.

Was steht in dieser Packungsbeilage?

1. Was ist Svariya und wofür wird es angewendet?
2. Was Sie vor der Einnahme von Svariya wissen müssen
3. Wie ist Svariya einzunehmen?
4. Mögliche Nebenwirkungen
5. Wie ist Svariya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Svariya und wofür wird es angewendet?

Svariya Schmelztablette den Wirkstoff Rivaroxaban und wird bei Erwachsenen angewendet, um

- Verhinderung von Blutgerinnseln in den Venen nach einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation. Ihr Arzt hat Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben, weil Sie nach einer Operation ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln haben.
- Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und in den Blutgefäßen Ihrer Lunge (Lungenembolie) sowie zur Vorbeugung gegen erneute Blutgerinnsel in den Blutgefäßen Ihrer Beine und/oder Lunge.

Svariya gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antithrombotika bezeichnet werden. Es wirkt, indem es einen Blutgerinnungsfaktor (Faktor Xa) blockiert und so die Neigung des Blutes zur Bildung von Gerinnseln verringert.

2. Was Sie vor der Einnahme von Svariya wissen müssen

Nehmen Sie Svariya nicht ein

- wenn Sie allergisch gegen Rivaroxaban oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels (aufgeführt in Abschnitt 6) sind
- wenn Sie unter starken Blutungen leiden
- wenn Sie an einer Erkrankung oder einem Zustand eines Organs leiden, der das Risiko schwerer Blutungen erhöht (z. B. Magengeschwür, Verletzung oder Blutung im Gehirn, kürzlich durchgeführte Operation am Gehirn oder an den Augen)

- wenn Sie Arzneimittel zur Verhinderung der Blutgerinnung einnehmen (z. B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), außer wenn Sie die Antikoagulanzenbehandlung wechseln oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen offen zu halten
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt
- wenn Sie schwanger sind oder stillen

Nehmen Sie Svariya nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie vor der Einnahme von Svariya mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Svariya

- bei erhöhtem Blutungsrisiko, wie es beispielsweise in folgenden Situationen der Fall sein kann:
 - mittelschwere oder schwere Nierenerkrankung, da Ihre Nierenfunktion die Wirkstoffmenge beeinflussen kann, die in Ihrem Körper wirkt
 - wenn Sie andere Arzneimittel zur Verhinderung der Blutgerinnung einnehmen (z. B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), wenn Sie die Antikoagulanzenbehandlung wechseln oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen offen zu halten (siehe Abschnitt „Andere Arzneimittel und Svariya“)
 - Blutgerinnungsstörungen
 - sehr hoher Blutdruck, der nicht durch eine medizinische Behandlung kontrolliert werden kann
 - Erkrankungen des Magens oder Darms, die zu Blutungen führen können, z. B. Entzündungen des Darms oder Magens oder Entzündungen der Speiseröhre, z. B. aufgrund einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (Erkrankung, bei der Magensäure in die Speiseröhre aufsteigt) oder Tumoren im Magen, Darm, Genitaltrakt oder Harntrakt
 - ein Problem mit den Blutgefäßen im Augenhintergrund (Retinopathie)
 - eine Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie), oder frühere Blutungen aus Ihrer Lunge
- wenn Sie eine Herzklappenprothese haben
- wenn Sie wissen, dass Sie an einer Erkrankung namens Antiphospholipid-Syndrom leiden (eine Störung des Immunsystems, die ein erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel verursacht), informieren Sie Ihren Arzt, der entscheiden wird, ob die Behandlung geändert werden muss.
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck instabil ist oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff zur Entfernung des Blutgerinnsels aus Ihrer Lunge geplant ist.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Svariya einnehmen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden sollten und ob Sie unter genauerer Beobachtung bleiben sollten.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen

- Es ist sehr wichtig, Svariya vor und nach der Operation genau zu den Zeiten einzunehmen, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat.
- Wenn bei Ihrer Operation ein Katheter oder eine Injektion in Ihre Wirbelsäule erforderlich ist (z. B. für eine Epidural- oder Spinalanästhesie oder zur Schmerzlinderung):
 - Es ist sehr wichtig, dass Sie Svariya genau zu den von Ihrem Arzt angegebenen Zeiten einnehmen.

- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie nach Beendigung der Anästhesie ein Taubheitsgefühl oder eine Schwäche in den Beinen oder Probleme mit Ihrem Darm oder Ihrer Blase verspüren, da dann eine dringende Behandlung erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Svariya 10 mg Schmelztabletten werden **für Personen unter 18 Jahren nicht empfohlen**. Es liegen keine ausreichenden Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor.

Andere Arzneimittel und Svariya

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder möglicherweise einnehmen, einschließlich Arzneimittel, die ohne Rezept erhältlich sind.

- Wenn Sie
 - bestimmte Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), es sei denn, sie werden nur auf die Haut aufgetragen
 - Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung des Cushing-Syndroms – wenn der Körper zu viel Cortisol produziert)
 - bestimmte Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen (z. B. Clarithromycin, Erythromycin)
 - bestimmte antivirale Arzneimittel gegen HIV/AIDS (z. B. Ritonavir)
 - andere Arzneimittel zur Verringerung der Blutgerinnung (z. B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol)
 - entzündungshemmende und schmerzlindernde Arzneimittel (z. B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
 - Dronedarone, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
 - bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs))

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Svariya einnehmen, da die Wirkung von Svariya verstärkt sein kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden sollten und ob Sie unter genauerer Beobachtung stehen sollten.

Wenn Ihr Arzt der Meinung ist, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Magen- oder Darmgeschwüren besteht, kann er auch eine vorbeugende Ulkusbehandlung durchführen.

- Wenn Sie
 - bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
 - Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Produkt zur Behandlung von Depressionen
 - Rifampicin, ein Antibiotikum

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Svariya einnehmen, da die Wirkung von Svariya dadurch verringert werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Svariya behandelt werden sollten und ob Sie unter genauerer Beobachtung stehen sollten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie Svariya nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, wenden Sie während der Einnahme von Svariya ein zuverlässiges Verhütungsmittel an. Wenn Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, der entscheiden wird, wie Sie behandelt werden sollen.

Autofahren und Bedienen von Maschinen

Svariya kann Schwindel (häufige Nebenwirkung) oder Ohnmacht (gelegentliche Nebenwirkung) verursachen (siehe Abschnitt 4, „Mögliche Nebenwirkungen“). Wenn Sie von diesen Symptomen betroffen sind, sollten Sie kein Fahrzeug führen, Fahrrad fahren oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Svariya Schmelztablette Macroglycerolhydroxystearat und Natrium

Macroglycerolhydroxystearat kann Magenbeschwerden und Durchfall verursachen.

Dieses Arzneimittel Schmelztablette weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Film, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist Svariya einzunehmen?

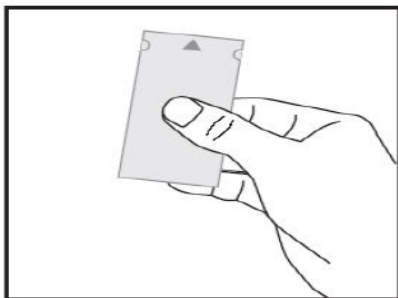
Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Svariya 10 mg Schmelztabletten sind zum Einnehmen bestimmt und können mit oder ohne Nahrung und auch mit oder ohne Wasser eingenommen werden. Lassen Sie die Schmelztablette im Mund zergehen, bevor Sie sie mit Speichel schlucken.

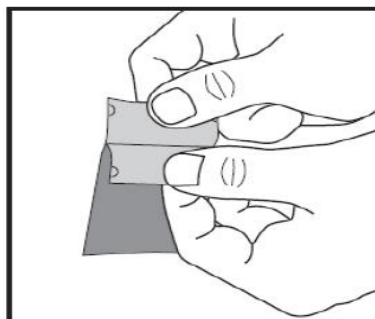
Anweisungen zur Handhabung von Svariya

Wichtig: Berühren Sie die Schmelztablette nicht mit nassen Händen.

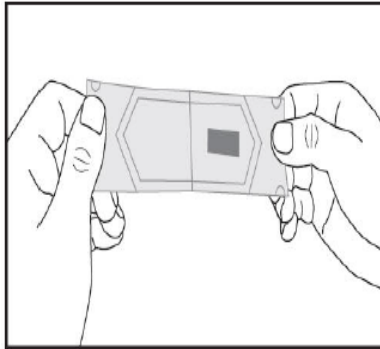
- a) Nehmen Sie einen Beutel, suchen Sie die Pfeilmarkierung an einer der kurzen Seiten und halten Sie den Beutel mit dieser Seite nach oben.



- b) Ziehen Sie beide Teile des Beutels vorsichtig an der Pfeilmarkierung auseinander. Nun können Sie jeden Teil mit Daumen und Zeigefinger einer Hand festhalten.



- c) Reißen Sie beide Teile des Beutels vorsichtig in entgegengesetzte Richtungen auseinander, bis sie sich trennen. Die Schmelztablette ist nun sichtbar und befindet sich auf einem der getrennten Beutelteile.



- d) Nehmen Sie die Schmelztablette mit trockenen Fingern aus dem Beutel und legen Sie sie direkt auf Ihre Zunge. Sie löst sich schnell auf, sodass sie leicht geschluckt werden kann.



Die Schmelztablette sollte in den Mund auf die Zunge gelegt werden. Ihr Mund sollte leer und Ihre Finger trocken sein, bevor Sie die Schmelztablette auf die Zunge legen. Sie sollte sofort nach dem Öffnen des Beutels eingenommen werden.

Wie viel ist einzunehmen

- Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln in den Venen nach einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation
Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine Svariya 10 mg Schmelztablette.
- Zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine und Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Lunge sowie zur Vorbeugung eines erneuten Auftretens von Blutgerinnseln

Nach einer mindestens 6-monatigen Behandlung von Blutgerinnseln beträgt die empfohlene Dosis entweder eine 10 mg Schmelztablette einmal täglich oder eine 20 mg Schmelztablette einmal täglich. Ihr Arzt hat Ihnen Svariya 10 mg Schmelztablette einmal täglich verschrieben.

Svariya 10 mg Schmelztablette kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Wann ist Svariya einzunehmen?

Nehmen Sie die Schmelztablette täglich ein, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen.

Versuchen Sie, die Schmelztablette jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen, damit Sie die Einnahme nicht vergessen.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln in den Venen nach einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation: Nehmen Sie die erste Schmelztablette 6 bis 10 Stunden nach Ihrer Operation ein.

Wenn Sie sich einer größeren Hüftoperation unterzogen haben, nehmen Sie die Schmelztablette in der Regel 5 Wochen lang ein.

Wenn Sie sich einer größeren Knieoperation unterzogen haben, nehmen Sie die Schmelztablette in der Regel 2 Wochen lang ein.

Wenn Sie mehr Svarya eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie zu viel Svarya Orodispersible Film eingenommen haben. Die Einnahme von zu viel Svarya erhöht das Blutungsrisiko.

Wenn Sie die Einnahme von Svarya vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie die nächste Schmelztablette am folgenden Tag ein und fahren Sie dann wie gewohnt mit der Einnahme einer Schmelztablette pro Tag fort.

Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um eine vergessene Schmelztablette nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Svarya beenden

Setzen Sie Svarya nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da Svarya die Entwicklung einer schwerwiegenden Erkrankung verhindert.

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

4. Mögliche Nebenwirkungen

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

Wie andere ähnliche Arzneimittel zur Verringerung der Bildung von Blutgerinnseln kann Svarya Blutungen verursachen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. Übermäßige Blutungen können zu einem plötzlichen Blutdruckabfall (Schock) führen. In einigen Fällen sind die Blutungen möglicherweise nicht offensichtlich.

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

- **Anzeichen einer Blutung**

- Blutungen im Gehirn oder im Schädelinneren (Symptome können Kopfschmerzen, einseitige Schwäche, Erbrechen, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen und Nackensteifigkeit sein. Ein schwerwiegender medizinischer Notfall. Suchen Sie sofort einen Arzt auf!)
- Lange oder übermäßige Blutungen
- außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemnot, Brustschmerzen oder Angina pectoris

Ihr Arzt kann beschließen, Sie unter genauerer Beobachtung zu halten oder die Behandlung zu ändern.

- **Anzeichen schwerer Hautreaktionen**

- sich ausbreitender starker Hautausschlag, Blasen oder Schleimhautläsionen, z. B. im Mund oder in den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse).

- Eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, Entzündungen innerer Organe, Blutbildveränderungen und systemische Erkrankungen verursacht (DRESS-Syndrom). Diese Nebenwirkungen treten sehr selten auf (bei bis zu 1 von 10.000 Personen).

- **Anzeichen schwerer allergischer Reaktionen**

- Schwellungen im Gesicht, an den Lippen, im Mund, an der Zunge oder im Hals; Schluckbeschwerden; Nesselsucht und Atembeschwerden; plötzlicher Blutdruckabfall.

Schwere allergische Reaktionen treten sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen) und gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen) auf.

Gesamtliste möglicher Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Verringerung der roten Blutkörperchen, was zu blasser Haut und Schwäche oder Atemnot führen kann
- Blutungen im Magen oder Darm, urogenitale Blutungen (einschließlich Blut im Urin und starke Menstruationsblutungen), Nasenbluten, Zahnfleischbluten
- Blutungen im Auge (einschließlich Blutungen aus dem Augenweiß)
- Blutungen in Gewebe oder Körperhöhlen (Hämatome, Blutergüsse)
- Bluthusten
- Blutungen aus der Haut oder unter der Haut
- Blutungen nach einer Operation
- Auslaufen von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde
- Schwellungen in den Gliedmaßen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion (kann bei Untersuchungen durch Ihren Arzt festgestellt werden)
- Fieber
- Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- Niedriger Blutdruck (Symptome können Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen sein)
- verminderte allgemeine Kraft und Energie (Schwäche, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautausschlag, juckende Haut
- Bluttests können einen Anstieg bestimmter Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Blutungen im Gehirn oder im Schädelinneren (siehe oben, Anzeichen einer Blutung)
- Blutungen in ein Gelenk, die Schmerzen und Schwellungen verursachen
- Thrombozytopenie (niedrige Anzahl von Blutplättchen, die zur Blutgerinnung beitragen)
- Allergische Reaktionen, einschließlich allergischer Hautreaktionen
- Beeinträchtigung der Leberfunktion (kann bei Untersuchungen durch Ihren Arzt festgestellt werden)
- Bluttests können einen Anstieg des Bilirubins, einiger Pankreas- oder Leberenzyme oder der Thrombozytenzahl zeigen
- Ohnmacht
- Unwohlsein
- Schneller Herzschlag
- trockener Mund
- Nesselsucht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)

- Blutung in einen Muskel

- Cholestase (verminderter Gallenfluss), Hepatitis einschließlich hepatozellulärer Schädigung (Leberentzündung einschließlich Leberschädigung)
- Gelbfärbung der Haut und der Augen (Gelbsucht)
- lokale Schwellung
- Bluterguss (Hämatom) in der Leistengegend als Komplikation des Herzkatheter-Eingriffs, bei dem ein Katheter in die Beinarterie eingeführt wird (Pseudoaneurysma)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen)

- Ansammlung von Eosinophilen, einer Art weißer granulozytischer Blutzellen, die Entzündungen in der Lunge verursachen (eosinophile Pneumonie)

Nicht bekannt (Häufigkeit kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- Blutung in der Niere, manchmal mit Blut im Urin, was zu einer Funktionsstörung der Nieren führt (antikoagulanzenbedingte Nephropathie)
- Erhöhter Druck in den Muskeln der Beine oder Arme nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Gefühlsstörungen, Taubheitsgefühl oder Lähmungen 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 aufgeführt sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) melden. Durch die Meldung von Nebenwirkungen können Sie dazu beitragen, mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels bereitzustellen.

5. Wie ist Svarya aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel außerhalb der Sicht- und Reichweite von Kindern auf.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nach Ablauf des auf dem Karton und auf jedem Beutel nach „EXP“ angegebenen Verfallsdatums nicht mehr. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Produkt sollte in der Originalverpackung aufbewahrt werden und erfordert keine besonderen Lagerbedingungen hinsichtlich der Temperatur.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht über das Abwasser oder den Hausmüll. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie nicht mehr benötigte Arzneimittel entsorgen können. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Svarya Schmelztablette

- Der Wirkstoff ist Rivaroxaban
- Die sonstigen Bestandteile sind
- Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Povidon K30, Macrogolglycerolhydroxystearat, Natriumlaurylsulfat, Sucralose, Maltodextrin, rotes Eisenoxid, Pfefferminzaroma, Triethylcitrat, Glycerin

Wie Svarya aussieht und Inhalt der Packung

Svariya 10 mg Film zum Einnehmen sind hellrote, rechteckige, im Mund zergehende dünne Filme.

Jede Schmelztablette ist in einer 4-lagigen Laminatverpackung (d. h. Papier/PET/Alu/PE-Beutel) verpackt.

Packungsgröße

10 Schmelztabletten

30 Schmelztabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und Hersteller

Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
Nummer 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanien

Hersteller

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Österreich

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den lokalen Vertreter des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt im überarbeitet.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur: <https://www.ema.europa.eu>

Packungsbeilage: Informationen für den Anwender

Svariya 15 mg Schmelztablette

Svariya 20 mg Schmelztablette

Rivaroxaban

Lesen Sie diese Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie Schmelztablette wichtige Informationen für Sie.

- Bewahren Sie diese Packungsbeilage auf. Sie müssen sie möglicherweise später noch einmal lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde nur für Sie verschrieben. Geben Sie es nicht an andere weiter. Es kann ihnen schaden, auch wenn ihre Krankheitssymptome mit Ihren übereinstimmen.

- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind. Siehe Abschnitt 4.

Was steht in dieser Packungsbeilage?

1. Was ist Svarya und wofür wird es angewendet?
2. Was Sie vor der Einnahme von Svarya wissen müssen
3. Wie ist Svarya einzunehmen?
4. Mögliche Nebenwirkungen
5. Wie ist Svarya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Svarya und wofür wird es angewendet?

Svarya Schmelztablette den Wirkstoff Rivaroxaban.

Svarya wird bei Erwachsenen angewendet, um

- Blutgerinnsel im Gehirn (Schlaganfall) und anderen Blutgefäßen Ihres Körpers zu verhindern, wenn Sie an einer Form von Herzrhythmusstörungen leiden, die als nicht-valvuläres Vorhofflimmern bezeichnet wird.
- Behandlung von Blutgerinnseln in den Beinvenen (tiefe Venenthrombose) und in den Blutgefäßen der Lunge (Lungenembolie) sowie zur Vorbeugung gegen erneute Blutgerinnsel in den Blutgefäßen der Beine und/oder der Lunge.

Svarya wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet, um:

- Behandlung von Blutgerinnseln und Vorbeugung gegen erneutes Auftreten von Blutgerinnseln in den Venen oder Blutgefäßen der Lunge nach einer mindestens 5-tägigen Erstbehandlung mit injizierbaren Arzneimitteln zur Behandlung von Blutgerinnseln.

Svarya gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antithrombotika bezeichnet werden. Es wirkt, indem es einen Blutgerinnungsfaktor (Faktor Xa) blockiert und so die Neigung des Blutes zur Bildung von Gerinnseln verringert.

2. Was Sie vor der Einnahme von Svarya wissen müssen

Nehmen Sie Svarya nicht ein

- wenn Sie allergisch gegen Rivaroxaban oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels (aufgeführt in Abschnitt 6) sind
- wenn Sie unter starken Blutungen leiden
- wenn Sie an einer Erkrankung oder einem Zustand eines Organs leiden, der das Risiko schwerer Blutungen erhöht (z. B. Magengeschwür, Verletzung oder Blutung im Gehirn, kürzlich durchgeführte Operation am Gehirn oder an den Augen)
- wenn Sie Arzneimittel zur Verhinderung der Blutgerinnung einnehmen (z. B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), außer wenn Sie die Antikoagulanzenbehandlung wechseln oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen offen zu halten
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt
- wenn Sie schwanger sind oder stillen

Nehmen Sie Svarya nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie vor der Einnahme von Svarya mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Svarya

- bei erhöhtem Blutungsrisiko, wie es beispielsweise in folgenden Situationen der Fall sein kann:
 - schwere Nierenerkrankung bei Erwachsenen und mittelschwere oder schwere Nierenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen, da Ihre Nierenfunktion die Wirkstoffmenge beeinflussen kann, die in Ihrem Körper wirkt
 - wenn Sie andere Arzneimittel zur Verhinderung der Blutgerinnung einnehmen (z. B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), wenn Sie die Antikoagulanzenbehandlung wechseln oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen offen zu halten (siehe Abschnitt „Andere Arzneimittel und Svarya“)
 - Blutgerinnungsstörungen
 - sehr hoher Blutdruck, der durch medizinische Behandlung nicht kontrolliert werden kann
 - Erkrankungen des Magens oder Darms, die zu Blutungen führen können, z. B. Entzündungen des Darms oder Magens oder Entzündungen der Speiseröhre, z. B. aufgrund einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (Erkrankung, bei der Magensäure in die Speiseröhre gelangt) oder Tumoren im Magen, Darm, Genitaltrakt oder Harntrakt
 - ein Problem mit den Blutgefäßen im Augenhintergrund (Retinopathie)
 - eine Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie), oder frühere Blutungen aus Ihrer Lunge
- wenn Sie eine Herzklappenprothese haben
- wenn Sie wissen, dass Sie an einer Erkrankung namens Antiphospholipid-Syndrom leiden (eine Störung des Immunsystems, die ein erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel verursacht), informieren Sie Ihren Arzt, der entscheiden wird, ob die Behandlung geändert werden muss.
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck instabil ist oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff zur Entfernung des Blutgerinnsels aus Ihrer Lunge geplant ist

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Svarya einnehmen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden sollten und ob Sie unter genauerer Beobachtung bleiben sollten.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen

- ist es sehr wichtig, dass Sie Svarya vor und nach der Operation genau zu den von Ihrem Arzt angegebenen Zeiten einnehmen.
- Wenn bei Ihrer Operation ein Katheter oder eine Injektion in Ihre Wirbelsäule erforderlich ist (z. B. für eine Epidural- oder Spinalanästhesie oder zur Schmerzlinderung):
 - ist es sehr wichtig, Svarya vor und nach der Injektion oder Entfernung des Katheters genau zu den von Ihrem Arzt angegebenen Zeiten einzunehmen
 - Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie nach Beendigung der Anästhesie ein Taubheitsgefühl oder eine Schwäche in den Beinen oder Probleme mit Ihrem Darm oder Ihrer Blase verspüren, da dann eine dringende Behandlung erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Svarya Orodispersible Film wird **nicht für Kinder mit einem Körpergewicht unter 30 kg empfohlen.**

Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Anwendung von Svarya bei Kindern und Jugendlichen in den Indikationen für Erwachsene vor.

Andere Arzneimittel und Svariya

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder möglicherweise einnehmen werden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

- Wenn Sie
 - bestimmte Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), es sei denn, diese werden nur auf die Haut aufgetragen
 - Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung des Cushing-Syndroms – wenn der Körper zu viel Cortisol produziert)
 - bestimmte Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen (z. B. Clarithromycin, Erythromycin)
 - bestimmte antivirale Arzneimittel gegen HIV/AIDS (z. B. Ritonavir)
 - andere Arzneimittel zur Verringerung der Blutgerinnung (z. B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol)
 - entzündungshemmende und schmerzlindernde Arzneimittel (z. B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
 - Dronedarone, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
 - bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs))

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Svariya einnehmen, da die Wirkung von Svariya verstärkt sein kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden sollten und ob Sie unter genauerer Beobachtung stehen sollten.

Wenn Ihr Arzt der Meinung ist, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Magen- oder Darmgeschwüren besteht, kann er auch eine vorbeugende Ulkusbehandlung durchführen.

- Wenn Sie
 - bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
 - Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Produkt zur Behandlung von Depressionen
 - Rifampicin, ein Antibiotikum

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Svariya einnehmen, da die Wirkung von Svariya dadurch verringert werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Svariya behandelt werden sollten und ob Sie unter genauerer Beobachtung stehen sollten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie Svariya nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, wenden Sie während der Einnahme von Svariya ein zuverlässiges Verhütungsmittel an. Wenn Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, der entscheiden wird, wie Sie behandelt werden sollen.

Autofahren und Bedienen von Maschinen

Svariya kann Schwindel (häufige Nebenwirkung) oder Ohnmacht (gelegentliche Nebenwirkung) verursachen (siehe Abschnitt 4, „Mögliche Nebenwirkungen“). Wenn Sie von diesen Symptomen betroffen sind, sollten Sie kein Fahrzeug führen, Fahrrad fahren oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Svariya Schmelztablette Macrogolglycerolhydroxystearat und Natrium

Macrogolglycerolhydroxystearat kann Magenbeschwerden und Durchfall verursachen. Dieses Arzneimittel Schmelztablette weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Schmelztablette, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist Svariya einzunehmen?

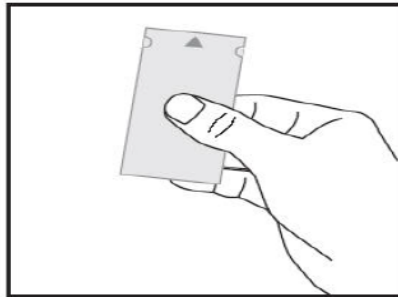
Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Svariya 15 mg und 20 mg Schmelztabletten sind zum Einnehmen bestimmt und sollten mit einer Mahlzeit und mit oder ohne Wasser eingenommen werden. Lassen Sie die Tablette im Mund zergehen, bevor Sie sie mit Speichel schlucken.

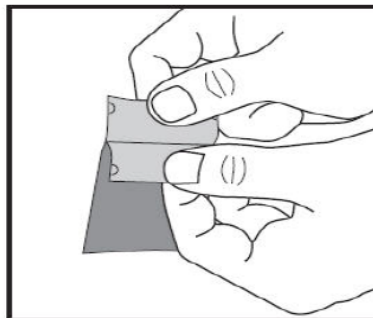
Hinweise zur Handhabung von Svariya

Wichtig: Fassen Sie die Schmelztablette nicht mit nassen Händen an.

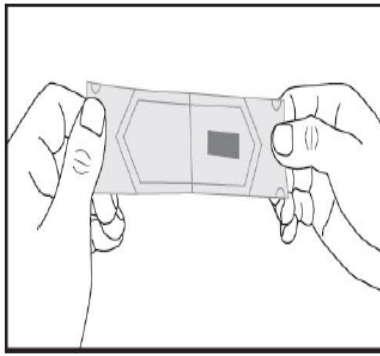
- a) Nehmen Sie einen Beutel, suchen Sie die Pfeilmarkierung an einer der kürzeren Seiten und halten Sie den Beutel mit dieser Seite nach oben.



- b) Ziehen Sie beide Teile des Beutels vorsichtig an der Pfeilmarkierung auseinander. Nun können Sie jeden Teil mit Daumen und Zeigefinger einer Hand festhalten.



- c) Reißen Sie beide Teile des Beutels vorsichtig in entgegengesetzte Richtungen auseinander, bis sie sich trennen. Die Schmelztablette ist nun sichtbar und befindet sich auf einem der getrennten Beutelteile.



- d) Nehmen Sie die Schmelztablette mit trockenen Fingern aus dem Beutel und legen Sie sie direkt auf Ihre Zunge. Sie löst sich schnell auf, sodass sie leicht geschluckt werden kann.



Die Schmelztablette sollte in den Mund auf die Zunge gelegt werden. Bevor Sie die Schmelztablette auf die Zunge legen, sollten Sie den Mund leer und die Finger trocken haben. Nach dem Öffnen des Beutels sollte die Tablette sofort eingenommen werden.

Wie viel ist einzunehmen

Erwachsene

- Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im Gehirn (Schlaganfall) und anderen Blutgefäßen im Körper
Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine Svariya 20 mg-Schmelztablette zum Einnehmen.
Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann die Dosis auf eine zerstreuliche Folie Svariya 15 mg einmal täglich reduziert werden.
- Wenn Sie einen Eingriff zur Behandlung verstopfter Blutgefäße in Ihrem Herzen benötigen (sogenannte perkutane Koronarintervention – PCI mit Einbau eines Stents) benötigen, gibt es begrenzte Hinweise darauf, dass die Dosis auf eine Schmelztablette Svariya 15 mg einmal täglich (oder auf eine Schmelztablette Svariya 10 mg einmal täglich, wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren) zusätzlich zu einem Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel reduziert werden kann.
- Zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine und Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Lunge sowie zur Vorbeugung von erneuten Blutgerinnseln
Die empfohlene Dosis beträgt eine Schmelztablette Svariya 15 mg zweimal täglich während der ersten 3 Wochen. Für die Behandlung nach 3 Wochen beträgt die empfohlene Dosis eine Schmelztablette Svariya 20 mg einmal täglich.
Nach mindestens 6 Monaten Blutgerinnselbehandlung kann Ihr Arzt entscheiden, die Behandlung entweder mit einer 10 mg-Schmelztablette einmal täglich oder einer 20 mg-Schmelztablette einmal täglich fortzusetzen.

Wenn Sie Nierenprobleme haben und einmal täglich eine Schmelztablette Svarya 20 mg einnehmen, kann Ihr Arzt beschließen, die Dosis für die Behandlung nach 3 Wochen auf eine Schmelztablette Svarya 15 mg einmal täglich zu reduzieren, wenn das Risiko für Blutungen größer ist als das Risiko für ein weiteres Blutgerinnsel.

Kinder und Jugendliche

Die Dosis von Svarya hängt vom Körpergewicht ab 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 **Svarya 15 mg Schmelztablette** einmal täglich.
- Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem **Körpergewicht von 50 kg oder mehr** beträgt einmal täglich eine **Svarya 20 mg Schmelztablette**.

Nehmen Sie jede Dosis Svarya mit einem Getränk (z. B. Wasser oder Saft) während einer Mahlzeit ein. Nehmen Sie die Schmelztabletten jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit ein. Stellen Sie sich gegebenenfalls einen Wecker, um daran erinnert zu werden.

Für Eltern oder Betreuungspersonen: Bitte beobachten Sie das Kind, um sicherzustellen, dass die volle Dosis eingenommen wird.

Da die Svarya-Dosis vom Körpergewicht abhängt, ist es wichtig, die geplanten Arzttermine einzuhalten, da die Dosis bei Gewichtsveränderungen möglicherweise angepasst werden muss.

Passen Sie die Dosis von Svarya niemals selbst an. Der Arzt wird die Dosis bei Bedarf anpassen.

Teilen Sie die Schmelztablette nicht, um eine geringere Dosis zu verabreichen. Wenn eine niedrigere Dosis erforderlich ist, verwenden Sie bitte die alternative Darreichungsform von Rivaroxaban (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).

Wenn Sie die Dosis ausspucken oder sich

- weniger als 30 Minuten nach der Einnahme von Svarya, nehmen Sie eine neue Dosis ein.
- mehr als 30 Minuten nach der Einnahme von Svarya, nehmen Sie keine neue Dosis ein. Nehmen Sie in diesem Fall die nächste Dosis Svarya zur gewohnten Zeit ein.

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

Wann ist Svarya einzunehmen?

Nehmen Sie die Schmelztablette(n) täglich ein, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen.

Versuchen Sie, die Schmelztablette(n) jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen, damit Sie die Einnahme nicht vergessen.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im Gehirn (Schlaganfall) und anderen Blutgefäßen in Ihrem Körper:

Wenn Ihr Herzschlag durch eine sogenannte Kardioversion wieder normalisiert werden muss, nehmen Sie Svarya zu den von Ihrem Arzt angegebenen Zeiten ein.

Wenn Sie die Einnahme von Svarya vergessen haben

Erwachsene, Kinder und Jugendliche:

Wenn Sie einmal täglich eine 20 mg-Schmelztablette zum Einnehmen oder eine 15 mg-Schmelztablette zum Einnehmen einnehmen und eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie nicht mehr als eine Schmelztablette zum Einnehmen an einem Tag ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen. Nehmen Sie die nächste Schmelztablette zum

Einnehmen am folgenden Tag ein und fahren Sie dann mit der Einnahme einer Schmelztablette zum Einnehmen einmal täglich fort.

Erwachsene:

Wenn Sie zweimal täglich eine 15-mg-Schmelztablette einnehmen und eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie nicht mehr als zwei 15-mg-Filme pro Tag ein. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, können Sie zwei 15-mg-Filme gleichzeitig einnehmen, um insgesamt zwei Filme (30 mg) an einem Tag einzunehmen. Am nächsten Tag sollten Sie weiterhin zweimal täglich einen 15-mg-Film einnehmen.

Wenn Sie mehr Svariya eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie zu viel Svariya Orodispersible Film eingenommen haben. Die Einnahme von zu viel Svariya erhöht das Blutungsrisiko.

Wenn Sie die Einnahme von Svariya beenden

Setzen Sie Svariya nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da Svariya schwere Erkrankungen behandelt und vorbeugt.

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

4. Mögliche Nebenwirkungen

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

Wie andere ähnliche Arzneimittel zur Verringerung der Bildung von Blutgerinnseln kann Svariya Blutungen verursachen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. Übermäßige Blutungen können zu einem plötzlichen Blutdruckabfall (Schock) führen. In einigen Fällen sind die Blutungen möglicherweise nicht offensichtlich.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- **Anzeichen einer Blutung**

- Blutungen im Gehirn oder im Schädelinneren (Symptome können Kopfschmerzen, einseitige Schwäche, Erbrechen, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen und Nackensteifigkeit sein. Ein schwerwiegender medizinischer Notfall. Suchen Sie sofort einen Arzt auf!)
- Lange oder übermäßige Blutungen
- außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemnot, Brustschmerzen oder Angina pectoris

Ihr Arzt kann beschließen, Sie unter genauerer Beobachtung zu halten oder die Behandlung zu ändern.

- **Anzeichen schwerer Hautreaktionen**

- sich ausbreitender starker Hautausschlag, Blasen oder Schleimhautläsionen, z. B. im Mund oder in den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse).
- Eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, Entzündungen innerer Organe, Blutbildveränderungen und systemische Erkrankungen verursacht (DRESS-Syndrom).

Diese Nebenwirkungen treten sehr selten auf (bis zu 1 von 10.000 Personen).

- **Anzeichen schwerer allergischer Reaktionen**

- Schwellungen im Gesicht, an den Lippen, im Mund, an der Zunge oder im Hals;
Schluckbeschwerden; Nesselsucht und Atembeschwerden; plötzlicher Blutdruckabfall.
- Schwere allergische Reaktionen treten sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen) und gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen) auf.

Gesamtliste der möglichen Nebenwirkungen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Verringerung der roten Blutkörperchen, was zu blasser Haut und Schwäche oder Atemnot führen kann
- Blutungen im Magen oder Darm, urogenitale Blutungen (einschließlich Blut im Urin und starke Menstruationsblutungen), Nasenbluten, Zahnfleischbluten
- Blutungen im Auge (einschließlich Blutungen aus dem Augenweiß)
- Blutungen in Gewebe oder Körperhöhlen (Hämatome, Blutergüsse)
- Bluthusten
- Blutungen aus der Haut oder unter der Haut
- Blutungen nach einer Operation
- Auslaufen von Blut oder Flüssigkeit aus der Operationswunde
- Schwellungen in den Gliedmaßen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion (kann bei Untersuchungen durch Ihren Arzt festgestellt werden)
- Fieber
- Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- Niedriger Blutdruck (Symptome können Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen sein)
- verminderte allgemeine Kraft und Energie (Schwäche, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautausschlag, juckende Haut
- Bluttests können einen Anstieg bestimmter Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Blutung ins Gehirn oder in den Schädel (siehe oben, Anzeichen einer Blutung)
- Blutungen in ein Gelenk, die Schmerzen und Schwellungen verursachen
- Thrombozytopenie (niedrige Anzahl an Thrombozyten, also Zellen, die zur Blutgerinnung beitragen)
- Allergische Reaktionen, einschließlich allergischer Hautreaktionen
- Beeinträchtigung der Leberfunktion (kann bei Untersuchungen durch Ihren Arzt festgestellt werden)
- Bluttests können einen Anstieg des Bilirubins, einiger Pankreas- oder Leberenzyme oder der Thrombozytenzahl zeigen
- Ohnmacht
- Unwohlsein
- Schneller Herzschlag
- trockener Mund
- Nesselsucht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)

- Blutung in einen Muskel
- Cholestase (verminderter Gallenfluss), Hepatitis einschließlich hepatozellulärer Schädigung (Leberentzündung einschließlich Leberschädigung)
- Gelbfärbung der Haut und der Augen (Gelbsucht)
- lokale Schwellung
- Bluterguss (Hämatom) in der Leistengegend als Komplikation des Herzkatheter-Eingriffs, bei dem ein Katheter in die Beinarterie eingeführt wird (Pseudoaneurysma)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen)

- Ansammlung von Eosinophilen, einer Art weißer granulozytischer Blutzellen, die Entzündungen in der Lunge verursachen (eosinophile Pneumonie)

Nicht bekannt (Häufigkeit kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- Blutung in der Niere, manchmal mit Blut im Urin, was zu einer Funktionsstörung der Nieren führt (antikoagulanzenbedingte Nephropathie)
- Erhöhter Druck in den Muskeln der Beine oder Arme nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Gefühlsstörungen, Taubheitsgefühl oder Lähmungen führt (Kompartmentsyndrom nach einer Blutung)

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Im Allgemeinen waren die bei Kindern und Jugendlichen unter Svarya beobachteten Nebenwirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen und meist leicht bis mittelschwer.

Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Kopfschmerzen
- Fieber
- Nasenbluten
- Erbrechen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- erhöhter Herzschlag
- Bluttests können einen Anstieg des Bilirubins (Gallenfarbstoff) zeigen
- Thrombozytopenie (niedrige Anzahl an Thrombozyten, also Zellen, die zur Blutgerinnung beitragen)
- starke Menstruationsblutungen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Bluttests können einen Anstieg einer Unterkategorie von Bilirubin (direktes Bilirubin, Gallenfarbstoff) 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 aufgeführt sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) melden. Durch die Meldung von Nebenwirkungen können Sie dazu beitragen, mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels bereitzustellen.

5. Wie ist Svarya aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel außerhalb der Sicht- und Reichweite von Kindern auf.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nach Ablauf des auf der Verpackung und auf jedem Beutel angegebenen Verfallsdatums nicht mehr. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Produkt sollte in der Originalverpackung aufbewahrt werden und erfordert keine besonderen Lagerbedingungen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht über das Abwasser oder den Hausmüll. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie nicht mehr benötigte Arzneimittel entsorgen können. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Svariya Schmelztablette

- Der Wirkstoff ist Rivaroxaban
- Die sonstigen Bestandteile sind
- Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Povidon K30, Macrogolglycerolhydroxystearat, Natriumlaurylsulfat, Sucralose, Maltodextrin, rotes Eisenoxid, Pfefferminzaroma, Triethylcitrat, Glycerin.

Wie Svariya aussieht und Inhalt der Packung

Svariya 15 mg und 20 mg Schmelztabletten sind „“ (in der Mundhöhle zergehende Tabletten). Hellrote, rechteckige, in der Mundhöhle zergehende dünne Tabletten.

Jede Schmelztablette ist in einer 4-lagigen Laminatverpackung (d. h. Papier/PET/Alu/PE-Beutel) verpackt.

Packungsgröße

10 Schmelztabletten

30 Schmelztabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und Hersteller

Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
Nummer 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanien

Hersteller

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Österreich

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den lokalen Vertreter des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt im überarbeitet.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur: <https://www.ema.europa.eu>