ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 2,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Rivaroxaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 33,92 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Hellgelbe, runde, bikonvexe Tabletten (6 mm Durchmesser, 9 mm Wölbungsradius), die auf der einen Seite mit dem BAYER-Kreuz und auf der anderen Seite mit "2.5" und einem Dreieck gekennzeichnet sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis ist 2,5 mg zweimal täglich.

- *ACS*

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

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

Die Behandlung mit Xarelto sollte so bald wie möglich nach der Stabilisierung des ACS-Ereignisses (einschließlich Revaskularisationsmaßnahmen) erfolgen, jedoch frühestens 24 Stunden nach Einweisung in ein Krankenhaus und zu dem Zeitpunkt, an dem eine Therapie mit parenteral verabreichten Antikoagulanzien üblicherweise abgesetzt wird.

- *KHK/pAVK*

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

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

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

- *ACS, KHK/pAVK*

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

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

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

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

Umstellung von Xarelto auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Xarelto auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Xarelto zu einer erhöhten INR beitragen kann.
Bei Patienten, die von Xarelto auf VKA umgestellt werden, sollte der VKA gleichzeitig verabreicht werden, bis die INR $\geq$ 2,0 ist. Während der ersten zwei Tage der Umstellungszeit sollte die übliche Anfangsdosierung des VKA angewendet werden, gefolgt von einer VKA-Dosierung, die sich an den INR-Werten orientiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Xarelto und VKA einnehmen, sollte die INR-Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergehenden Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Xarelto erfolgen. Sobald Xarelto abgesetzt ist, kann eine zuverlässige INR-Bestimmung erfolgen, wenn die letzte Einnahme mindestens 24 Stunden zurückliegt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

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

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen
Die begrenzten klinischen Daten von Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) weisen auf signifikant erhöhte Rivaroxaban Plasmakonzentrationen hin. Deshalb ist Xarelto bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min) oder mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen
Xarelto ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

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

Körpergewicht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Geschlecht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto 2,5 mg Tabletten bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Anwendung von Xarelto 2,5 mg Tabletten bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Xarelto ist zum Einnehmen.
Die Tabletten können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Akute, klinisch relevante Blutungen.

Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein.

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

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

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei ACS-Patienten wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Xarelto 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit den Plättchenhemmern ASS allein oder ASS plus Clopidogrel/Ticlopidin untersucht. Bei Patienten mit hohem Risiko für ischämische Ereignisse und mit KHK/pAVK wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Xarelto 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit ASS untersucht. Bei Patienten nach einer kürzlich erfolgten Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Xarelto 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit dem Plättchenhemmer ASS allein oder mit ASS plus kurzzeitiger Anwendung von Clopidogrel untersucht. Bei Bedarf sollte die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel von kurzer Dauer sein; eine langfristige duale Thrombozytenaggregationshemmung sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

<u>Blutungsrisiko</u>
Wie bei anderen Antikoagulanzien sollten Patienten, die Xarelto einnehmen, sorgfältig auf Blutungsanzeichen beobachtet werden. Bei Fällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird empfohlen,

es mit Vorsicht einzusetzen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.9).

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

Verschiedene Untergruppen von Patienten, die unten näher beschrieben werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Daher sollte die Anwendung von Xarelto zusammen mit einer dualen plättchenhemmenden Therapie bei Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko gegen den Nutzen hinsichtlich der Prophylaxe von atherothrombotischen Ereignissen abgewogen werden. Zusätzlich müssen diese Patienten nach Behandlungsbeginn sorgfältig auf Anzeichen und Symptome für Blutungskomplikationen und Anämien überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).
Bei jedem ungeklärten Hämoglobin- oder Blutdruckabfall sollte nach einer Blutungsquelle gesucht werden.

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

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

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln wie nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs), Acetylsalicylsäure (ASS) und Thrombozytenaggregationshemmern oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) behandelt werden. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine angemessene prophylaktische Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
Patienten, die mit Xarelto und Plättchenhemmern behandelt werden, sollten nur dann gleichzeitig mit NSARs behandelt werden, wenn der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt.

Weitere Risikofaktoren für Blutungen
Wie andere Antithrombotika, wird auch Rivaroxaban nicht bei Patienten empfohlen, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wie z.B. bei:

- angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen
- nicht eingestellter schwerer arterieller Hypertonie
- anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ohne aktive Ulzeration, die möglicherweise zu Blutungskomplikationen führen können (z.B. entzündliche Darmerkrankung, Ösophagitis, Gastritis und gastro-ösophageale Refluxkrankheit)
- vaskulärer Retinopathie
- Bronchiektasien oder pulmonaler Blutung in der Anamnese

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

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

Patienten mit Krebs
Bei Patienten mit maligner Erkrankung kann gleichzeitig ein erhöhtes Blutungs- und Thromboserisiko bestehen. Der individuelle Nutzen einer antithrombotischen Behandlung sollte bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung in Abhängigkeit von Tumorlokalisation, antineoplastischer Therapie und Stadium der Erkrankung gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Tumore im Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt wurden mit einem erhöhten Blutungsrisiko während einer Rivaroxaban-Therapie in Verbindung gebracht.
Bei Patienten mit malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko ist die Anwendung von Rivaroxaban kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

Patienten mit anamnestischem Schlaganfall und/oder TIA

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

Patienten mit KHK/pAVK
KHK/pAVK-Patienten mit früherem hämorrhagischen oder lakunären Schlaganfall oder einem

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

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion
Bei der Anwendung von neuroaxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal/Epiduralpunktion können bei Patienten, die mit Antikoagulanzien zur Prävention thromboembolischer Komplikationen behandelt werden, epidurale oder spinale Hämatome, die zu langfristiger oder dauerhafter Lähmung führen, auftreten. Dieses Risiko kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder der gleichzeitigen Anwendung von anderen, auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln erhöht sein. Das Risiko kann auch bei traumatischer oder wiederholter Spinal/Epiduralpunktion erhöht sein. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z.B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuroaxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die mit Antikoagulanzien behandelt werden sollen oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzien erhalten, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen. Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Xarelto 2,5 mg und Plättchenhemmern in diesen Situationen. Die Thrombozytenaggregationshemmer sollten entsprechend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation abgesetzt werden.
Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuronaler (epidural/spinal) Anästhesie oder Spinalpunktion verbunden ist, zu reduzieren, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Die Anlage oder Entfernung eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sind am besten durchzuführen, wenn die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird (siehe Abschnitt 5.2). Der exakte Zeitpunkt, wann bei jedem Patienten eine möglichst geringe antikoagulatorische Wirkung erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt.

Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen
Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Xarelto 2,5 mg mindestens 12 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden, falls dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann. Wenn der Patient sich einer geplanten Operation unterziehen muss und eine plättchenhemmende Wirkung unerwünscht ist, sollten Thrombozytenaggregationshemmer entsprechend der Verschreibungsinformation des Herstellers abgesetzt werden.
Falls der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Notwendigkeit des Eingriffs abgewogen werden.
Xarelto sollte nach dem invasiven Verfahren oder der chirurgischen Intervention sobald wie möglich wieder eingenommen werden, falls die klinische Situation dies erlaubt und eine nach Beurteilung des behandelnden Arztes angemessene Hämostase eingesetzt hat (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

NSARs/Thrombozytenaggregationshemmer
Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban (15 mg) und 500 mg Naproxen wurde keine klinisch relevante Verlängerung der Blutungszeit beobachtet. Einzelne Patienten können jedoch eine verstärkte

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

SSRI/SNRI
Wie bei anderen Antikoagulanzien kann bei gleichzeitiger Anwendung mit SSRI oder SNRI ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen, da für SSRI und SNRI eine Wirkung auf Thrombozyten beschrieben wurde. Bei gleichzeitiger Anwendung im klinischen Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurden in allen Behandlungsgruppen numerisch höhere Raten schwerer oder nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen beobachtet.

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

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

Andere Begleittherapien
Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban und Midazolam (Substrat von CYP3A4), Digoxin (Substrat von P-gp), Atorvastatin (Substrat von CYP3A4 und P-gp) oder Omeprazol (Protonenpumpenhemmer) wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Rivaroxaban hat weder eine inhibierende noch induzierende Wirkung auf relevante CYP-Isoenzyme, wie z.B. CYP3A4.
Es wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

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

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden
** Aus der VOYAGER PAD-Studie

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

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

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

* Bei allen Rivaroxaban-Studien wurden sämtliche Blutungsereignisse gesammelt, berichtet und adjudiziert.
** In der COMPASS-Studie wurde eine geringe Anämie-Inzidenz beobachtet, da ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt wurde.
*** Es wurde ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt.
# Aus der VOYAGER PAD-Studie

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

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

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

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter)	Thrombozytose (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl)[A], Thrombozytopenie			
Erkrankungen des Immunsystems				
	Allergische Reaktion, allergische Dermatitis, Angioödem und allergisches Ödem		Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel, Kopfschmerzen	Zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope			
Augenerkrankungen				
Augeneinblutungen (einschl. Bindehaut-einblutung)				
Herzerkrankungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatome				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis, Hämoptyse			Eosinophile Pneumonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung[A], Durchfall, Erbrechen[A]	Trockener Mund			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	Leberfunktionsstörung, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut[A], Anstieg der GGT[A]	Gelbsucht, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten[A]	Hämarthros	Blutung in einen Muskel		Kompartment-syndrom als Folge von Blutungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie[B]), Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-Anstieg im Blut, Harnstoff-Anstieg im Blut)				Nierenversagen/ akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion, ausgelöst durch eine Blutung, Antikoagulan-zien-assoziierte Nephropathie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fieber[A], periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie)	Sich unwohl fühlen (inkl. Unpässlichkeit)	Lokale Ödeme[A]		
Untersuchungen				
	Anstieg von LDH[A], Anstieg von Lipase[A], Anstieg von Amylase[A]			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion[A]		Vaskuläres Pseudoaneurysma[C]		

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In seltenen Fällen wurde über Überdosierungen von bis zu 1.960 mg berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig auf Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt „Maßnahmen bei Blutungen“). Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supratherapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein

Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet.
Ein spezifisches, neutralisierendes Arzneimittel (Andexanet alfa) zur Antagonisierung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban ist verfügbar (siehe Fachinformation von Andexanet alfa).
Um die Resorption von Rivaroxaban bei Überdosierung zu vermindern, kann der Einsatz von Aktivkohle in Betracht gezogen werden.

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

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban beeinflussen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Tranexamsäureund keine Erfahrungen mit Aminokapronsäure und Aprotinin bei Patienten vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es gibt weder wissenschaftliche Gründe für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Gabe des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen
Beim Menschen wurde eine dosisabhängige Inhibition der Faktor Xa-Aktivität beobachtet. Die Prothrombinzeit (PT) wird von Rivaroxaban bei Verwendung von Neoplastin als Reagenz dosisabhängig und in enger Korrelation zur Plasmakonzentration (r = 0,98) beeinflusst. Andere Reagenzien können zu anderen Ergebnissen führen. Die Ablesung der PT muss in Sekunden erfolgen,

da der INR Test nur für Kumarine kalibriert und validiert ist, und nicht für andere Antikoagulanzien verwendet werden kann.
In einer klinischen pharmakologischen Studie über die Aufhebung der pharmakodynamischen Effekte von Rivaroxaban bei gesunden Erwachsenen (n=22) wurde die Wirkung zweier verschiedener Arten von PCC, einem 3-Faktoren-PCC (Faktoren II, IX und X) und einem 4-Faktoren-PCC (Faktoren II, VII, IX und X), jeweils in Einzeldosen (50 IE/kg), ausgewertet. Das 3-Faktoren-PCC reduzierte die mittlere Neoplastin-PT um etwa 1,0 Sekunde innerhalb von 30 Minuten, während mit dem 4-Faktoren-PCC eine Reduzierung um etwa 3,5 Sekunden beobachtet wurde. Im Gegensatz zum 4-Faktoren-PCC hatte das 3-Faktoren-PCC einen stärkeren und schnelleren Gesamteffekt, die Veränderungen in der endogenen Thrombinbildung aufzuheben (siehe Abschnitt 4.9).
Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der HepTest werden ebenfalls dosisabhängig verlängert. Sie werden jedoch nicht zur Bestimmung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban empfohlen. Während der Behandlung mit Rivaroxaban ist ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht erforderlich. Wenn dieses jedoch klinisch angezeigt ist, können die Rivaroxaban-Spiegel mit kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Tests bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

waren die Inzidenzraten zwischen Rivaroxaban und Placebo ausgewogen im Hinblick auf Blutungsereignisse mit Todesfolge, einer mit intravenös verabreichten inotropen Arzneimitteln behandelten Hypotonie und operativen Eingriffen zur Behandlung anhaltender Blutungen.

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

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

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

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

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

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

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

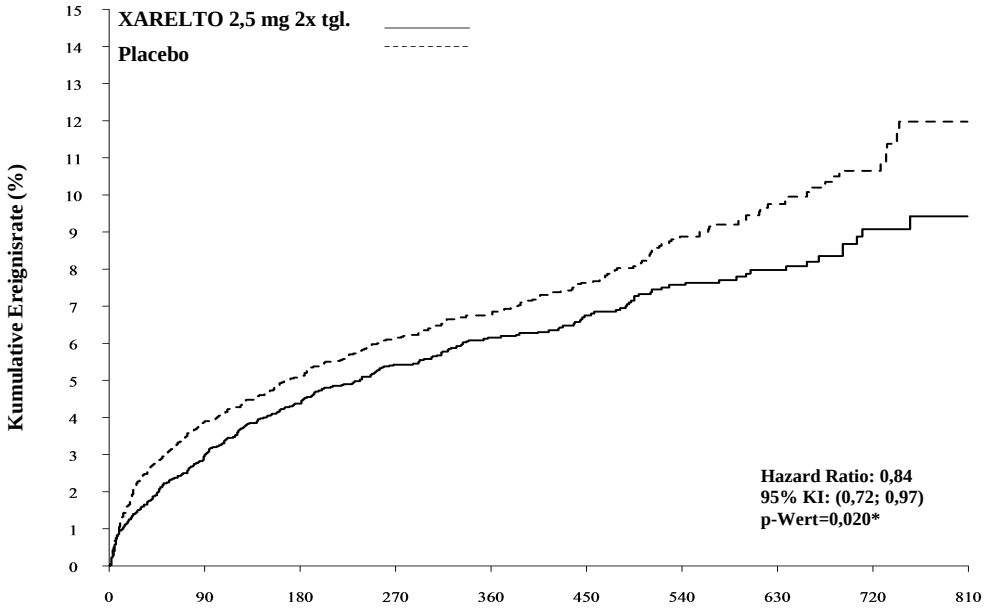
a) modifizierter Intent-to-Treat-Datensatz (Intent-to-Treat-Gesamt-Datensatz für Stentthrombose)
b) vs. Placebo; Log-Rank p-Wert
** nominell signifikant

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

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

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

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



Anzahl Risikopatienten										
XARELTO	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Placebo	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

KHK/pAVK

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

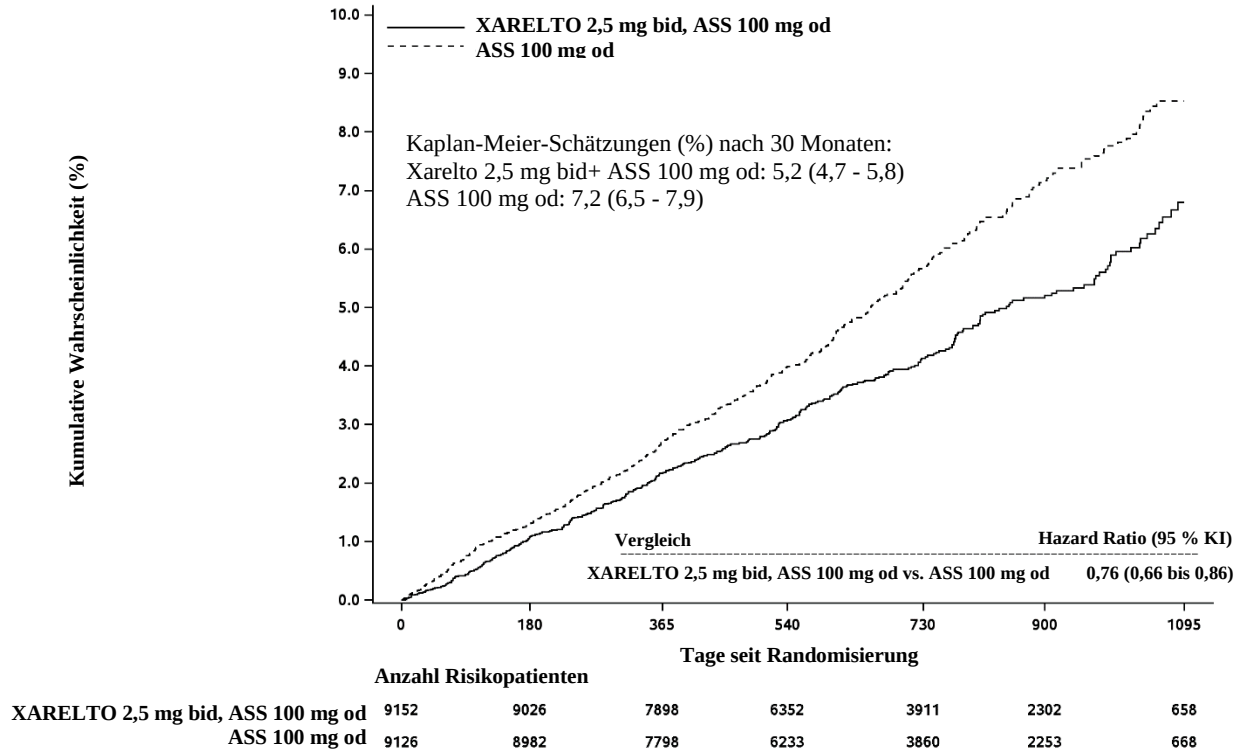
Studienpopulation	**Patienten mit KHK/pAVK** [a)]		
Behandlungsdosis	**Rivaroxaban 2,5 mg bid in Kombination mit ASS 100 mg od, N = 9.152 n (Kum. Risiko %)**	**ASS 100 mg od N = 9.126 n (Kum. Risiko %)**	**Hazard Ratio (95 %-KI) p-Wert** [b)]
Schwere Blutungen, modfiziert nach ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5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

a) Intent-to-Treat-Datensatz, Primäranalysen

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

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

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



Anzahl Risikopatienten

XARELTO 2,5 mg bid, ASS 100 mg od	9152	9026	7898	6352	3911	2302	658
ASS 100 mg od	9126	8982	7798	6233	3860	2253	668

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

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

In der pivotalen, doppelblinden Phase-III-Studie **VOYAGER PAD** wurden 6.564 Patienten nach einer kürzlich erfolgten erfolgreichen Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten (chirurgisches oder endovaskuläres Verfahren einschließlich Hybrideingriffen) aufgrund einer symptomatischen pAVK im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Gruppen mit antithrombotischer Behandlung randomisiert: Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit ASS 100 mg einmal täglich oder ASS 100 mg einmal täglich. Die Patienten durften zusätzlich eine Standarddosis Clopidogrel einmal täglich über bis zu 6 Monate erhalten. Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban plus ASS bei der Prophylaxe von Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall, kardiovaskulärer Mortalität, akuter Extremitätenischämie oder Majoramputation vaskulärer Ätiologie bei Patienten nach kürzlich erfolgter erfolgreicher Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK. Es wurden Patienten ≥ 50 Jahre mit dokumentierter mittlerer bis schwerer symptomatischer atherosklerotischer pAVK der unteren Extremitäten anhand einer Kombination der folgenden Merkmale eingeschlossen: klinisch (d. h. Funktionseinschränkungen), anatomisch (d. h. bildlicher Nachweis einer pAVK distal der äußeren Beckenarterie) und hämodynamisch (Knöchel-Arm-Index [ABI] ≤ 0,80 oder Zehen-Arm-Index [TBI] ≤ 0,60 bei Patienten ohne vorheriger Extremitätenvaskularisation oder ABI ≤ 0,85 bzw. TBI ≤ 0,65 bei Patienten mit vorheriger Extremitätenvaskularisation). Patienten, die eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für > 6 Monate, zusätzlich eine andere Thrombozytenaggregationshemmung als ASS und Clopidogrel oder orale Antikoagulanzien benötigten, sowie Patienten mit einer Vorgeschichte von intrakranieller Blutung, Schlaganfall oder TIA und Patienten mit einer eGFR < 15 ml/min wurden ausgeschlossen.

Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 24 Monate und die maximale Nachbeobachtungsdauer 4,1 Jahre. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten betrug 67 Jahre, und 17 % der Patientenpopulation war > 75 Jahre alt. Die mediane Zeit von der Index-Revaskularisationsmaßnahme bis zum Start der Prüftherapie lag in der Gesamtpopulation bei 5 Tagen (6 Tage nach chirurgischer und 4 Tage nach endovaskulärer Revaskularisation einschließlich Hybrideingriffen). Insgesamt 53,0 % der Patienten erhielten eine kurzzeitige Hintergrundtherapie mit Clopidogrel über eine mediane Dauer von 31 Tagen. Laut Studienprotokoll konnte die Prüftherapie so früh wie möglich

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

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

Studienpopulation	**Patienten nach kürzlich erfolgter Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK [a)]**		
Behandlungsdosis	**Rivaroxaban 2,5 mg bid in Kombination mit ASS 100 mg od N = 3.286 n (Kum. Risiko %)[c)]**	**ASS 100 mg od N = 3.278 n (Kum. Risiko %)[c)]**	**Hazard Ratio (95%-KI)[d)]**
Primärer Wirksamkeitsendpunkt[b)]	**508 (15,5 %)**	**584 (17,8 %)**	**0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043[e)]***
- MI	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- Ischämischer Schlaganfall	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- KV-Mortalität	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- Akute Extremitäten-ischämie[f)]	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- Majoramputation vaskulärer Ätiologie	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt			
Ungeplante Index-Extremitäten-revaskularisation aufgrund rezidivierender Extremitätenischämie	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 [e)]*
Krankenhauseinweisung aus koronarer oder peripherer thrombotischer Ursache (die unteren Gliedmaßen betreffend)	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 [e)]*
Tod jeglicher Ursache	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
VTE-Ereignisse	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

[a)] Intent-to-Treat-Datensatz, Primäranalysen, adjudiziert vom ICAC
[b)] Kombination aus MI, ischämischem Schlaganfall, kardiovaskulärer Mortalität (kardiovaskuläre Mortalität und Tod unbekannter Ursache), akuter Extremitätenischämie und Majoramputation vaskulärer Ätiologie
[c)] Es wird nur das erste Auftreten des betrachteten Endpunktereignisses aus dem Datenumfang eines Patienten berücksichtigt.
[d)] HR (95%-KI) gemäß Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Art des Eingriffs und Anwendung von Clopidogrel mit Behandlung als einziger Kovariate
[e)] Einseitiger p-Wert gemäß Log-Rank-Test, stratifiziert nach Art des Eingriffs und Anwendung von Clopidogrel mit Behandlung als Faktor
[f)] Akute Extremitätenischämie ist definiert als plötzliche signifikante Verschlechterung der Extremitätendurchblutung, entweder mit neuem Pulsdefizit oder Behandlungsbedarf (d. h.

Thrombolyse, Thrombektomie oder dringende Revaskularisation) und daraus folgendem stationären Aufenthalt.
* Die Reduktion des Wirksamkeitsendpunkts war statistisch überlegen.
bid: zweimal täglich; od: einmal täglich; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; KV: kardiovaskulär; ICAC: *Independent Clinical Adjudication Committee*, Unabhängiger klinischer Gutachterausschuss

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

Studienpopulation	**Patienten nach kürzlich erfolgter Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK [a)]**		
Behandlungsdosis	**Rivaroxaban 2,5 mg bid in Kombination mit ASS 100 mg od, N = 3.256 n (Kum. Risiko %)[b)]**	**ASS 100 mg od N = 3.248 n (Kum. Risiko %)[b)]**	**Hazard Ratio (95%-KI)[c)] p-Wert [d)]**
Schwere Blutungen nach der TIMI-Definition (mit/ohne Zusammenhang mit einer Bypass-Operation)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Blutung mit Todesfolge	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakranielle Blutung	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Sichtbare Blutung mit Abfall von Hb ≥ 5 g/dl bzw. Hkt. ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
Schwere Blutung nach ISTH	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Blutung mit Todesfolge	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- Blutung in kritischen Organen ohne Todesfolge	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
Klinisch relevante nicht schwere Blutung nach ISTH	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

[a)] Sicherheits-Datensatz (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten hatten), ICAC: *Independent Clinical Adjudication Committee*, Unabhängiger klinischer Gutachterausschuss
[b)] n = Anzahl Patienten mit Ereignissen; N = Anzahl Patienten unter Risiko; % = 100*n/N, n/100 Patientenjahre = Verhältnis der Anzahl an Patienten mit Inzidenzereignissen zur kumulativen Zeit unter Risiko
[c)] HR (95%-KI) gemäß Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Art des Eingriffs und Anwendung von Clopidogrel mit Behandlung als einziger Kovariate
[d)] Zweiseitiger p-Wert gemäß Log-Rank-Test, stratifiziert nach Art des Eingriffs und Anwendung von Clopidogrel mit Behandlung als Faktor

KHK und Herzinsuffizienz
In die **COMMANDER HF** Studie wurden 5.022 Patienten mit Herzinsuffizienz und signifikanter koronarer Herzerkrankung (KHK) im Anschluss an einen stationären Aufenthalt aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz eingeschlossen und in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert: Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich (N=2.507) oder Placebo (N=2.515). Die Gesamtdauer der Behandlung betrug im Median 504 Tage. Die Patienten mussten seit mindestens 3 Monaten eine symptomatische Herzinsuffizienz haben, und im Jahr vor dem Studieneinschluss musste die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bei ≤40 % liegen. Der Median der Ejektionsfraktion lag zu Beginn bei 34 % (IQR: 28 %-38 %) und 53 % der Patienten waren in NYHA-Stadien III oder IV klassifiziert.
Die primäre Wirksamkeitsanalyse (kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe, die Rivaroxaban 2.5 mg zweimal täglich einnahm, und der Placebogruppe mit einer HR=0,94 (95 %-KI

0,84 – 1.05); p=0,270. Es wurde kein Unterschied in der Anzahl der Ereignisse Tod jeglicher Ursache zwischen der Rivaroxabangruppe und der Placebogruppe beobachtet (Ereignisrate pro 100 Patientenjahre: 11,41 vs. 11,63; HR=0.98; 95 %-KI 0,87 – 1,10; p=0,743). Die Ereignisraten für MI pro 100 Patientenjahre (Rivaroxaban vs. Placebo) waren 2,08 vs. 2,52 (HR=0,83; 95 %-KI: 0,63 – 1,08; p=0,165) und für Schlaganfall waren die Ereignisraten pro 100 Patientenjahre 1,08 vs. 1,62 (HR=0,66; 95 %-KI: 0,47 – 0,95; p=0,023). Der primäre Sicherheitsendpunkt (kombinierter Endpunkt aus tödlichen Blutungen oder Blutungen in kritische Bereiche mit der Gefahr dauerhafter Schädigung) trat in der Gruppe, die mit Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich behandelt wurde, bei 18 Patienten (0,7 %) und in der Placebogruppe bei 23 Patienten (0,9 %) auf (HR=0,80; 95 %-KI: 0,43 – 1,49; p=0,484). In der Rivaroxabangruppe wurde verglichen mit Placebo ein statistisch signifikanter Anstieg der schweren Blutungen nach ISTH beobachtet (Ereignisrate pro 100 Patientenjahre: 2,04 vs. 1,21; HR=1,68; 95 %-KI: 1,18 – 2,39; p=0,003).
Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Herzinsuffizienz waren die Behandlungseffekte in der Subgruppe der COMPASS-Studie mit denen der gesamten Studienpopulation vergleichbar (siehe Abschnitt KHK/pAVK).

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Rivaroxaban wird schnell resorbiert. Die maximale Konzentration (C_{max}) wird 2 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht.
Rivaroxaban wird nahezu vollständig oral resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit der 2,5 mg und 10 mg Tablettenwirkstärke ist, unabhängig davon, ob im Nüchternzustand oder nach einer Mahlzeit eingenommen, hoch (80 - 100 %). Die Einnahme von Nahrung beeinflusst die AUC oder C_{max} von Rivaroxaban weder bei der 2,5 mg noch der 10 mg Dosis. Die Rivaroxaban 2,5 mg und 10 mg Tabletten können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.
Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis 15 mg einmal täglich annähernd linear. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei Ansteigen der Dosis. Dies ist im nüchternen Zustand ausgeprägter als nach einer Mahlzeit.
Die Variabilität der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist moderat, mit einer inter-individuellen Variabilität (VK %) zwischen 30 % bis 40 %.
Die Resorption von Rivaroxaban hängt von der Lokalisation seiner Freisetzung im Gastrointestinaltrakt ab. Gegenüber der Tablettenform wurde über eine Verminderung der AUC um 29 % und der C_{max} um 56 % berichtet, wenn Rivaroxaban-Granulat im proximalen Dünndarm freigesetzt wird. Die Exposition vermindert sich weiter, wenn Rivaroxaban im distalen Dünndarm

oder Colon ascendens freigesetzt wird. Daher sollte eine Anwendung von Rivaroxaban distal des Magens vermieden werden, da dies zu einer verminderten Resorption und dementsprechend geringeren Rivaroxabanexposition führen kann.
Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) fiel im Fall der Anwendung von 20 mg Rivaroxaban oral als zerstoßene und mit Apfelmus vermischte Tablette bzw. nach Auflösen in Wasser und Gabe über eine Magensonde mit nachfolgender Flüssignahrung ähnlich aus wie nach Einnahme einer ganzen Tablette. Angesichts des vorhersagbaren, dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Rivaroxaban dürften die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Bioverfügbarkeit wahrscheinlich auch für niedrigere Dosen von Rivaroxaban gelten.

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

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

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

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

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

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

Leberfunktionsstörungen
Zirrhotische Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) zeigten nur geringfügige Veränderungen in der Pharmakokinetik von Rivaroxaban (durchschnittlich 1,2-fache Erhöhung der AUC von Rivaroxaban), annähernd vergleichbar mit der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe. Bei zirrhotischen Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) war die mittlere AUC von Rivaroxaban im Vergleich zu gesunden Probanden um das 2,3-fache deutlich erhöht. Die AUC von freiem Rivaroxaban war um das 2,6-fache erhöht. Die renale

Elimination von Rivaroxaban bei diesen Patienten war, ähnlich wie bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung, vermindert. Es liegen keine Daten von Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung vor.
Die Inhibition der Faktor Xa-Aktivität bei Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung war im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 2,6 erhöht. Die Verlängerung der PT nahm in ähnlicher Weise um den Faktor 2,1 zu. Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung reagierten empfindlicher auf die Gabe von Rivaroxaban, was in einem steileren Anstieg im PK/PD Verhältnis zwischen Plasmakonzentration und PT resultiert.
Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in den Anwendungsgebieten ACS und KHK/pAVK sind nicht erwiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zu akuter Toxizität, Phototoxizität, Genotoxizität, kanzerogenem Potential und juveniler Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Die in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe beobachteten Auswirkungen waren hauptsächlich auf eine gesteigerte pharmakodynamische Aktivität von Rivaroxaban zurückzuführen. Bei Ratten wurden

bei klinisch relevanten Expositionsraten erhöhte IgG und IgA Plasmakonzentrationen gesehen. Bei Ratten konnten keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet werden. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität, die mit der pharmakologischen Wirkung von Rivaroxaban (z.B. Blutungskomplikationen) in Zusammenhang steht. Bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen wurden embryofetale Toxizität (Postimplantationsverlust, verzögerte/beschleunigte Ossifikation, multiple helle Flecken in der Leber) und ein vermehrtes Auftreten von spontanen Fehlbildungen sowie Veränderungen der Plazenta beobachtet. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten wurde eine verminderte Lebensfähigkeit der Nachkommen bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug
Macrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Umkartons mit 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 oder 196 Filmtabletten in PP/Aluminiumfolie-Blisterpackungen.
Umkartons mit 10 x 1 oder 100 x 1 Filmtabletten in perforierten PP/Aluminiumfolie-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.
Bündelpackungen, die 100 (10 Packungen zu je 10 x 1) Filmtabletten in perforierten PP/Aluminiumfolie-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen enthalten.
Umkartons mit 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blisterpackungen.
HDPE-Flaschen mit PP Schraubverschluss, die 100 Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zerkleinern von Tabletten
Rivaroxaban-Tabletten können zerstoßen und in 50 ml Wasser suspendiert über eine nasogastrale Sonde oder eine Magensonde verabreicht werden, nachdem die korrekte Lage im Magen überprüft wurde. Anschließend ist die Sonde mit Wasser zu spülen. Da die Resorption von Rivaroxaban vom Ort der Wirkstofffreisetzung abhängt, ist die Anwendung von Rivaroxaban distal des Magens zu vermeiden, da dies zu einer verminderten Resorption und dadurch zu einer geringeren Wirkstoffexposition führen kann. Eine enterale Nahrungsgabe ist unmittelbar nach Verabreichung der 2,5 mg Tabletten nicht erforderlich.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rivaroxaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 26,51 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Hellrote, runde, bikonvexe Tabletten (6 mm Durchmesser, 9 mm Wölbungsradius), die auf der einen Seite mit dem BAYER-Kreuz und auf der anderen Seite mit "10" und einem Dreieck gekennzeichnet sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE.

Eine kurze Therapiedauer (mindestens 3 Monate) sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen die TVT oder LE durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren (z.B. kürzliche größere Operation oder Trauma) hervorgerufen wurde. Eine längere Therapiedauer sollte bei Patienten mit provozierter TVT oder LE, die nicht durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren hervorgerufen wurde, mit unprovozierter TVT oder LE oder bei Patienten, die eine Vorgeschichte mit rezidivierenden TVT oder LE haben, in Erwägung gezogen werden.

Wenn eine verlängerte Prophylaxe einer rezidivierenden TVT oder LE angezeigt ist (nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie für eine TVT oder LE), beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Bei Patienten, bei denen das Risiko einer rezidivierenden TVT oder LE als hoch eingeschätzt wird, wie z.B. bei Patienten mit komplizierten Komorbiditäten, oder bei Patienten, bei denen unter der verlängerten Prophylaxe mit Xarelto 10 mg einmal täglich eine rezidivierende TVT oder LE aufgetreten ist, sollte eine Dosierung von Xarelto 20 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden.

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

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

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

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

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

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

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

Umstellung von Xarelto auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Xarelto auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Xarelto zu einer erhöhten INR beitragen kann.
Bei Patienten, die von Xarelto auf VKA umgestellt werden, sollte der VKA gleichzeitig verabreicht werden, bis die INR ≥ 2,0 ist. Während der ersten zwei Tage der Umstellungszeit sollte die übliche Anfangsdosierung des VKA angewendet werden, gefolgt von einer VKA-Dosierung, die sich an den INR-Werten orientiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Xarelto und VKA einnehmen, sollte die INR-Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergehenden Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Xarelto erfolgen. Sobald Xarelto abgesetzt ist, kann eine zuverlässige INR-Bestimmung erfolgen, wenn die letzte Einnahme mindestens 24 Stunden zurückliegt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

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

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

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

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

- Zur Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE:
  ist bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
  Bei Patienten mit einer mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min) oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min):
  Die Patienten sollten in den ersten 3 Wochen mit 15 mg zweimal täglich behandelt werden. Anschließend, wenn die empfohlene Dosierung 20 mg einmal täglich ist, sollte eine Dosisreduktion von 20 mg einmal täglich auf 15 mg einmal täglich dann in Erwägung gezogen werden, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko des Patienten höher ist als das Risiko für rezidivierende TVT und LE. Die Empfehlung zur Anwendung von 15 mg basiert auf einer PK-Modellierung und wurde nicht in klinischen Studien getestet (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).
  Wenn die empfohlene Dosierung 10 mg einmal täglich ist, ist zu dieser Dosierung keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen
Xarelto ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Patienten
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Körpergewicht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Geschlecht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto 10 mg Tabletten bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Anwendung von Xarelto 10 mg Tabletten bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Xarelto ist zum Einnehmen.
Die Tabletten können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Akute, klinisch relevante Blutungen.

Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein.

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Blutungsrisiko
Wie bei anderen Antikoagulanzien sollten Patienten, die Xarelto einnehmen, sorgfältig auf Blutungsanzeichen beobachtet werden. Bei Fällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird empfohlen, es mit Vorsicht einzusetzen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.9).

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

Verschiedene Untergruppen von Patienten, die unten näher beschrieben werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Diese Patienten müssen von Beginn der Behandlung an sorgfältig auf Anzeichen und Symptome für Blutungskomplikationen und Anämien überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die Xarelto zur Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen erhalten, kann dies durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen der Patienten, häufige Kontrolle der chirurgischen Wunddrainage und regelmäßige Hämoglobinmessungen erfolgen.
Bei jedem ungeklärten Hämoglobin- oder Blutdruckabfall sollte nach einer Blutungsquelle gesucht werden.

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

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

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln wie nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSARs), Acetylsalicylsäure (ASS) und Thrombozytenaggregationshemmern oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI,

selective serotonin reuptake inhibitors) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) behandelt werden. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine angemessene prophylaktische Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Weitere Risikofaktoren für Blutungen
Wie andere Antithrombotika, wird auch Rivaroxaban nicht bei Patienten empfohlen, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wie z.B. bei:

- angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen
- nicht eingestellter schwerer arterieller Hypertonie
- anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ohne aktive Ulzeration, die möglicherweise zu Blutungskomplikationen führen können (z.B. entzündliche Darmerkrankung, Ösophagitis, Gastritis und gastro-ösophageale Refluxkrankheit)
- vaskulärer Retinopathie
- Bronchiektasie oder pulmonaler Blutung in der Anamnese.

Patienten mit Krebs
Bei Patienten mit maligner Erkrankung kann gleichzeitig ein erhöhtes Blutungs- und Thromboserisiko bestehen. Der individuelle Nutzen einer antithrombotischen Behandlung sollte bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung in Abhängigkeit von Tumorlokalisation, antineoplastischer Therapie und Stadium der Erkrankung gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Tumore im Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt wurden mit einem erhöhten Blutungsrisiko während einer Rivaroxaban-Therapie in Verbindung gebracht.
Bei Patienten mit malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko ist die Anwendung von Rivaroxaban kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen
Xarelto wird nicht empfohlen als Alternative zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion
Bei der Anwendung von neuroaxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal/Epiduralpunktion können bei Patienten, die mit Antikoagulanzien zur Prävention thromboembolischer Komplikationen behandelt werden, epidurale oder spinale Hämatome, die zu

langfristiger oder dauerhafter Lähmung führen, auftreten. Dieses Risiko kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder der gleichzeitigen Anwendung von anderen, auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln erhöht sein. Das Risiko kann auch bei traumatischer oder wiederholter Spinal-/Epiduralpunktion erhöht sein. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z.B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuroaxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die mit Antikoagulanzien behandelt werden sollen oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzien erhalten, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen.
Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuronaler (epidural/spinal) Anästhesie oder Spinalpunktion verbunden ist, zu reduzieren, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Die Anlage oder Entfernung eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sind am besten durchzuführen, wenn die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird (siehe Abschnitt 5.2).
Ein Epiduralkatheter sollte frühestens 18 Stunden nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban entfernt werden. Die nächste Einnahme von Rivaroxaban sollte frühestens 6 Stunden nach Entfernung des Katheters erfolgen.
Nach einer traumatischen Punktion ist die nächste Gabe von Rivaroxaban um 24 Stunden zu verschieben.

Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen mit Ausnahme von elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen
Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Xarelto 10 mg mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden, falls dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann.
Falls der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Notwendigkeit des Eingriffs abgewogen werden.
Xarelto sollte nach dem invasiven Verfahren oder der chirurgischen Intervention sobald wie möglich wieder eingenommen werden, falls die klinische Situation dies erlaubt und eine nach Beurteilung des behandelnden Arztes angemessene Hämostase eingesetzt hat (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban und Ketoconazol (400 mg einmal täglich) oder Ritonavir (600 mg zweimal täglich) führte zu einem 2,6-fachen bzw. 2,5-fachen Anstieg der mittleren AUC sowie zu einem 1,7-fachen bzw. 1,6-fachen Anstieg der mittleren C_{max} von Rivaroxaban. Der

Anstieg ging mit einer signifikanten Zunahme der pharmakodynamischen Wirkung einher, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird die Anwendung von Xarelto bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol oder mit HIV-Proteaseinhibitoren erhalten, nicht empfohlen. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

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

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

<u>SSRI/SNRI</u>

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann bei gleichzeitiger Anwendung mit SSRI oder SNRI ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen, da für SSRI und SNRI eine Wirkung auf Thrombozyten beschrieben wurde. Bei gleichzeitiger Anwendung im klinischen Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurden in allen Behandlungsgruppen numerisch höhere Raten schwerer oder nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen beobachtet.

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

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

Andere Begleittherapien
Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban und Midazolam (Substrat von CYP3A4), Digoxin (Substrat von P-gp), Atorvastatin (Substrat von CYP3A4 und P-gp) oder Omeprazol (Protonenpumpenhemmer) wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Rivaroxaban selbst hat weder eine inhibierende noch induzierende Wirkung auf relevante CYP-Isoenzyme, wie z.B. CYP3A4.
Es wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

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

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden
** Aus der VOYAGER PAD-Studie

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

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

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

* Bei allen Rivaroxaban-Studien wurden sämtliche Blutungsereignisse gesammelt, berichtet und adjudiziert.
** In der COMPASS-Studie wurde eine geringe Anämie-Inzidenz beobachtet, da ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt wurde.
*** Es wurde ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt.
\# Aus der VOYAGER PAD-Studie

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

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

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

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter)	Thrombozytose (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl)[A], Thrombozytopenie			
Erkrankungen des Immunsystems				
	Allergische Reaktion, allergische Dermatitis, Angioödem und allergisches Ödem		Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel, Kopfschmerzen	Zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope			
Augenerkrankungen				
Augeneinblutungen (einschl. Bindehaut-einblutung)				
Herzerkrankungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatome				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis, Hämoptyse			Eosinophile Pneumonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung[A], Durchfall, Erbrechen[A]	Trockener Mund			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	Leberfunktionsstörung, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut[A], Anstieg der GGT[A]	Gelbsucht, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten[A]	Hämarthros	Blutung in einen Muskel		Kompartment-syndrom als Folge von Blutungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie[B]), Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-Anstieg im Blut, Harnstoff-Anstieg im Blut)				Nierenversagen/ akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion, ausgelöst durch eine Blutung, Antikoagulan-zien-assoziierte Nephropathie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fieber[A], periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie)	Sich unwohl fühlen (inkl. Unpässlichkeit)	Lokale Ödeme[A]		
Untersuchungen				
	Anstieg von LDH[A], Anstieg von Lipase[A], Anstieg von Amylase[A]			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion[A]		Vaskuläres Pseudoaneurysma[C]		

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Das Blutungsrisiko kann bei bestimmten Patientengruppen erhöht sein, wie z.B. bei Patienten mit nicht eingestellter, schwerer arterieller Hypertonie und/oder bei Patienten mit gleichzeitiger die Hämostase beeinflussender Behandlung (siehe Abschnitt 4.4 „Blutungsrisiko“). Die Menstruationsblutung kann an Intensität und/oder Dauer zunehmen. Blutungskomplikationen können sich als Schwächegefühl, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen oder unerklärliche Schwellung sowie Dyspnoe und unerklärlicher Schock zeigen. Als Folgen einer Anämie wurden in einigen Fällen Symptome einer kardialen Ischämie wie Brustschmerz oder Angina pectoris beobachtet. Bekannte Komplikationen infolge schwerer Blutungen, wie ein Kompartmentsyndrom und Nierenversagen aufgrund einer Hypoperfusion sowie eine Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie, wurden unter Xarelto berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzien die Möglichkeit einer Blutung in Betracht gezogen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In seltenen Fällen wurde über Überdosierungen von bis zu 1.960 mg berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig auf Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt „Maßnahmen bei Blutungen“). Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supratherapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein

Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet.
Ein spezifisches, neutralisierendes Arzneimittel (Andexanet alfa) zur Antagonisierung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban ist verfügbar (siehe Fachinformation von Andexanet alfa).
Um die Resorption von Rivaroxaban bei Überdosierung zu vermindern, kann der Einsatz von Aktivkohle in Betracht gezogen werden.

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

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban beeinflussen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Tranexamsäure und keine Erfahrungen mit Aminokapronsäure und Aprotinin bei Patienten vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es gibt weder wissenschaftliche Gründe für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Gabe des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen
Beim Menschen wurde eine dosisabhängige Inhibition der Faktor Xa-Aktivität beobachtet. Die Prothrombinzeit (PT) wird von Rivaroxaban bei Verwendung von Neoplastin als Reagenz dosisabhängig und in enger Korrelation zur Plasmakonzentration (r = 0,98) beeinflusst. Andere Reagenzien können zu anderen Ergebnissen führen. Die Ablesung der PT muss in Sekunden erfolgen,

da der INR Test nur für Kumarine kalibriert und validiert ist, und nicht für andere Antikoagulanzien verwendet werden kann. Bei Patienten, die sich einer größeren orthopädischen Operation unterzogen haben, lagen die 5/95 Perzentile für PT (Neoplastin) 2 - 4 Stunden nach Tabletteneinnahme (d. h. zur Zeit der maximalen Wirkung) bei 13 bis 25 s (Ausgangswerte vor der Operation lagen bei 12 bis 15 s). In einer klinischen pharmakologischen Studie über die Aufhebung der pharmakodynamischen Effekte von Rivaroxaban bei gesunden Erwachsenen (n=22) wurde die Wirkung zweier verschiedener Arten von PCC, einem 3-Faktoren-PCC (Faktoren II, IX und X) und einem 4-Faktoren-PCC (Faktoren II, VII, IX und X), jeweils in Einzeldosen (50 IE/kg), ausgewertet. Das 3-Faktoren-PCC reduzierte die mittlere Neoplastin-PT um etwa 1,0 Sekunde innerhalb von 30 Minuten, während mit dem 4-Faktoren-PCC eine Reduzierung um etwa 3,5 Sekunden beobachtet wurde. Im Gegensatz zum 4-Faktoren-PCC hatte das 3-Faktoren-PCC einen stärkeren und schnelleren Gesamteffekt, die Veränderungen in der endogenen Thrombinbildung aufzuheben (siehe Abschnitt 4.9).
Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der HepTest werden ebenfalls dosisabhängig verlängert. Sie werden jedoch nicht zur Bestimmung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban empfohlen. Während der Behandlung mit Rivaroxaban ist ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht erforderlich. Wenn dieses jedoch klinisch angezeigt ist, können die Rivaroxaban-Spiegel mit kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Tests bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

	RECORD 1			**RECORD 2**			**RECORD 3**		
Studien-population	**4.541 Patienten mit totalem Hüftgelenksersatz**			**2.509 Patienten mit totalem Hüftgelenksersatz**			**2.531 Patienten mit totalem Kniegelenksersatz**		
Dosis und Dauer der Behand-lung nach Operation	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 Tage	Enoxaparin 40 mg od 35 ± 4 Tage	p	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 Tage	Enoxaparin 40 mg od 12 ± 2 Tage	p	Rivaroxaban 10 mg od 12 ± 2 Tage	Enoxaparin 40 mg od 12 ± 2 Tage	p
VTE (Gesamt)	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Schwere VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Symptoma-tische VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Schwere Blutungen	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

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

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

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

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

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

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

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

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

Im Rahmen von Einstein-Choice wurden 3.396 Patienten mit bestätigter symptomatischer TVT und/oder LE, die zuvor 6-12 Monate lang eine antikoagulatorische Behandlung erhalten hatten, hinsichtlich der Prophylaxe letaler LE oder nicht-letaler symptomatischer rezidivierender TVT oder

LE untersucht. Patienten, bei denen die Fortsetzung der antikoagulatorischen Behandlung in der therapeutischen Dosis angezeigt war, waren aus der Studie ausgeschlossen. Die Behandlungsdauer betrug je nach individuellem Randomisierungsdatum bis zu 12 Monate (Median: 351 Tage). Rivaroxaban 20 mg einmal täglich und Rivaroxaban 10 mg einmal täglich wurden mit 100 mg Acetylsalicylsäure einmal täglich verglichen.
Der primäre Wirksamkeitsendpunkt waren die symptomatischen, rezidivierenden VTE, definiert als rezidivierende TVT, letale oder nicht-letale LE.

Die Einstein-DVT-Studie (siehe Tabelle 5), zeigte, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes Enoxaparin/VKA nicht unterlegen war ($p < 0,0001$ (Test auf Nicht-Unterlegenheit); Hazard Ratio: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (Test auf Überlegenheit)).
Der prädefinierte therapeutische Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungen) wurde mit einer Hazard Ratio von 0,67 ((95 %-KI: 0,47 - 0,95), nominaler p-Wert $p = 0,027$) zum Vorteil von Rivaroxaban gezeigt.
Die INR-Werte waren durchschnittlich 60,3 % der Zeit der mittleren Behandlungsdauer von 189 Tagen im therapeutischen Bereich bzw. 55,4 %, 60,1 % und 62,8 % in den Gruppen mit 3-, 6- und 12-monatiger Behandlungszeit. In der Enoxaparin/VKA-Gruppe gab es in den gleich großen Tertilen keinen klaren Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) der Prüfzentren (Zeit im INR-Zielbereich von 2,0 – 3,0) und der Inzidenz von rezidivierenden VTE ($p = 0,932$ für die Interaktion). Im höchsten Tertil des jeweiligen Zentrums war die Hazard Ratio unter Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,69 (95 %-KI: 0,35 - 1,35).

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

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus Phase-III Einstein-DVT

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

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

Die Einstein-PE-Studie (siehe Tabelle 6), zeigte, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes gegenüber Enoxaparin/VKA nicht unterlegen war ($p = 0,0026$ (Test auf Nicht-Unterlegenheit); Hazard Ratio: 1,123 (0,749 - 1,684)).

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

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

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich
b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA
* p < 0,0026 (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 2,0); Hazard Ratio: 1,123 (0,749 – 1,684)

Eine prädefinierte gepoolte Analyse der Ergebnisse aus den Einstein-DVT und –PE Studien wurde durchgeführt (siehe Tabelle 7).

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich
b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA
* $p < 0,0001$ (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 1,75); Hazard Ratio: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

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

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus Phase-III Einstein-Extension

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

a) Rivaroxaban 20 mg einmal täglich

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

In der Einstein-Choice-Studie (siehe Tabelle 9) waren sowohl Rivaroxaban 20 mg als auch Rivaroxaban 10 mg hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts 100 mg Acetylsalicylsäure überlegen. Beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) ergaben sich für Patienten, die mit Rivaroxaban 20 mg oder 10 mg einmal täglich behandelt wurden, und Patienten, die 100 mg Acetylsalicylsäure erhielten, ähnliche Werte.

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

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

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

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

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

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

Zusätzlich zum Phase-III-EINSTEIN-Programm wurde eine prospektive, nicht-interventionelle, offene Kohortenstudie (XALIA) mit zentraler Ergebnis-Adjudizierung durchgeführt, die rezidivierende VTE, schwere Blutungen und Tod einschloss. 5.142 Patienten mit akuter TVT wurden eingeschlossen, um die Langzeitsicherheit von Rivaroxaban im Vergleich zur Standard-Antikoagulationstherapie in der klinischen Praxis zu untersuchen. Für Rivaroxaban betrugen die Häufigkeiten von schweren Blutungen 0,7 %, rezidivierenden VTE 1,4 % und Gesamtmortalität 0,5 %. Es gab Unterschiede in den Ausgangscharakteristika der Patienten, wie Alter, Krebs und Nierenfunktionseinschränkung. Eine vorab spezifizierte, stratifizierte Propensity-Score-Analyse wurde durchgeführt, um die unterschiedlichen Ausgangscharakteristika zu adjustieren, dennoch können verbleibende Störfaktoren die Ergebnisse beeinflussen. Die adjustierten Hazard Ratios im Vergleich von Rivaroxaban und Standardtherapie waren für schwere Blutungen 0,77 (95 %-KI 0,40 – 1,50), rezidivierende VTE 0,91 (95 %-KI 0,54 – 1,54) und Gesamtmortalität 0,51 (95 %-KI 0,24 – 1,07).
Diese Ergebnisse aus der klinischen Praxis stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil in dieser Indikation überein.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Rivaroxaban wird schnell resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird 2 - 4 Stunden nach der oralen Gabe erreicht.
Rivaroxaban wird nahezu vollständig oral resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit der 2,5 mg und 10 mg Tablettenwirkstärke ist, unabhängig davon, ob im Nüchternzustand oder nach einer Mahlzeit eingenommen, hoch (80 - 100 %). Die Einnahme von Nahrung beeinflusst die AUC oder C_{max} von Rivaroxaban bei der 2,5-mg- und 10-mg-Dosis nicht. Die 2,5 mg und 10 mg Rivaroxaban Tabletten können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis 15 mg einmal täglich annähernd linear. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei Ansteigen der Dosis. Dies ist im nüchternen Zustand ausgeprägter als nach einer Mahlzeit.
Die inter-individuelle Variabilität (VK %) der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist mit 30 % bis 40 % als mäßig anzusehen, abgesehen vom Tag der Operation und dem darauf folgenden Tag, an denen die Variabilität der Exposition hoch (70 %) ist.
Die Resorption von Rivaroxaban hängt von der Lokalisation seiner Freisetzung im Gastrointestinaltrakt ab. Gegenüber der Tablettenform wurde über eine Verminderung der AUC um 29 % und der C_{max} um 56 % berichtet, wenn Rivaroxaban-Granulat im proximalen Dünndarm freigesetzt wird. Die Exposition vermindert sich weiter, wenn Rivaroxaban im distalen Dünndarm oder Colon ascendens freigesetzt wird. Daher sollte eine Anwendung von Rivaroxaban distal des Magens vermieden werden, da dies zu einer verminderten Resorption und dementsprechend geringeren Rivaroxabanexposition führen kann.
Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) fiel im Fall der Anwendung von 20 mg Rivaroxaban oral als zerstoßene und mit Apfelmus vermischte Tablette bzw. nach Auflösen in Wasser und Gabe über eine Magensonde mit nachfolgender Flüssignahrung ähnlich aus wie nach Einnahme einer ganzen Tablette.

Angesichts des vorhersagbaren, dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Rivaroxaban dürften die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Bioverfügbarkeit wahrscheinlich auch für niedrigere Dosen von Rivaroxaban gelten.

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

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

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

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

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

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

Leberfunktionsstörungen
Zirrhotische Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) zeigten nur geringfügige Veränderungen in der Pharmakokinetik von Rivaroxaban (durchschnittlich 1,2-fache Erhöhung der AUC von Rivaroxaban), annähernd vergleichbar mit der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe. Bei zirrhotischen Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) war die mittlere AUC von Rivaroxaban im Vergleich zu gesunden Probanden um das 2,3-fache deutlich erhöht. Die AUC von freiem Rivaroxaban war um das 2,6-fache erhöht. Die renale Elimination bei diesen Patienten war, ähnlich wie bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung, vermindert. Es liegen keine Daten von Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung vor.
Die Inhibition der Faktor Xa-Aktivität bei Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung war im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 2,6 erhöht. Die Verlängerung der PT nahm in ähnlicher Weise um den Faktor 2,1 zu. Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung

reagierten empfindlicher auf die Gabe von Rivaroxaban, was in einem steileren Anstieg im PK/PD Verhältnis zwischen Plasmakonzentration und PT resultiert.
Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitt 4.3).

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

Pharmakokinetische Daten bei Patienten
Bei Patienten, die Rivaroxaban zur VTE-Prophylaxe als eine 10 mg einmal tägliche Gabe erhielten, lag der geometrische Mittelwert der Konzentration (90 % Prädiktionsintervall) 2 - 4 h und etwa 24 h nach der Gabe (annähernd repräsentierend die Maximal- bzw. Minimal-Konzentrationen während des Dosierungsintervalls) bei 101 (7 - 273) bzw. 14 (4 - 51) mcg/l.

Pharmakokinetisch/pharmakodynamisches Verhältnis
Das Verhältnis von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (PK/PD) zwischen Rivaroxaban Plasmakonzentration und verschiedenen PD Endpunkten (Faktor Xa-Inhibition, PT, aPTT, Heptest) wurde über einen weiten Dosisbereich (5 - 30 mg zweimal täglich) bestimmt. Das Verhältnis von Rivaroxaban Konzentration und Faktor Xa-Aktivität wurde am besten durch ein E_{max} Modell beschrieben. PT Daten werden im Allgemeinen besser mit einem linearen Modell mit positivem Achsenabschnitt beschrieben. In Abhängigkeit von den verschiedenen verwendeten PT Reagenzien unterschied sich die Steilheit des Anstiegs deutlich. Bei Verwendung von Neoplastin PT betrug der PT Ausgangswert ca. 13 s, und der Anstieg lag ungefähr bei 3 bis 4 s/(100 mcg/l). Die Ergebnisse der PK/PD Analyse in Phase II und III stimmten mit den bei gesunden Personen festgestellten Daten überein. Bei Patienten wurden die Faktor Xa und PT Ausgangswerte durch die Operation beeinflusst, was zu einem Unterschied des Konzentrations-PT Anstiegs zwischen dem Tag nach der Operation und im Steady State führte.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zu akuter Toxizität, Phototoxizität, Genotoxizität, kanzerogenem Potential und juveniler Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Die in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe beobachteten Auswirkungen waren hauptsächlich auf eine gesteigerte pharmakodynamische Aktivität von Rivaroxaban zurückzuführen. Bei Ratten wurden bei klinisch relevanten Expositionsraten erhöhte IgG und IgA Plasmakonzentrationen gesehen.
Bei Ratten konnten keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet werden. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität, die mit der pharmakologischen Wirkung von Rivaroxaban (z.B. Blutungskomplikationen) in Zusammenhang steht. Bei klinisch

relevanten Plasmakonzentrationen wurden embryofetale Toxizität (Postimplantationsverlust, verzögerte/beschleunigte Ossifikation, multiple helle Flecken in der Leber) und ein vermehrtes Auftreten von spontanen Fehlbildungen sowie Veränderungen der Plazenta beobachtet. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten wurde eine verminderte Lebensfähigkeit der Nachkommen bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Umkartons mit 5, 10, 14, 28, 30 oder 98 Filmtabletten in PP/Aluminiumfolie-Blisterpackungen.
Umkartons mit 10 x 1 oder 100 x 1 Filmtabletten in perforierten PP/Aluminiumfolie-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.
Bündelpackungen, die 100 (10 Packungen zu je 10 x 1) Filmtabletten in perforierten PP/Aluminiumfolie-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen enthalten.
Umkartons mit 5, 10 oder 30 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blisterpackungen.
HDPE-Flaschen mit PP Schraubverschluss, die 100 Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zerkleinern von Tabletten
Rivaroxaban-Tabletten können zerstoßen und in 50 ml Wasser suspendiert über eine nasogastrale

Sonde oder eine Magensonde verabreicht werden, nachdem die korrekte Lage im Magen überprüft wurde. Anschließend ist die Sonde mit Wasser zu spülen. Da die Resorption von Rivaroxaban vom Ort der Wirkstofffreisetzung abhängt, ist die Anwendung von Rivaroxaban distal des Magens zu vermeiden, da dies zu einer verminderten Resorption und dadurch zu einer geringeren Wirkstoffexposition führen kann. Eine enterale Nahrungsgabe ist unmittelbar nach Verabreichung der 10 mg Tabletten nicht erforderlich.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 15 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 15 mg Rivaroxaban.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

Eine kurze Therapiedauer (mindestens 3 Monate) sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen die TVT oder LE durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren (z.B. kürzliche größere Operation oder Trauma) hervorgerufen wurde. Eine längere Therapiedauer sollte bei Patienten mit provozierter TVT oder LE, die nicht durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren hervorgerufen wurde, mit unprovozierter TVT oder LE, oder bei Patienten, die eine Vorgeschichte mit rezidivierenden TVT oder LE haben, in Erwägung gezogen werden.

Wenn eine verlängerte Prophylaxe einer rezidivierenden TVT oder LE angezeigt ist (nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie für eine TVT oder LE), beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Bei Patienten, bei denen das Risiko einer rezidivierenden TVT oder LE als hoch eingeschätzt wird, wie z.B. bei Patienten mit komplizierten Komorbiditäten, oder bei Patienten, bei denen unter der verlängerten Prophylaxe mit Xarelto 10 mg einmal täglich eine rezidivierende TVT oder LE aufgetreten ist, sollte eine Dosierung von Xarelto 20 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden.

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

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

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

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

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

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

Die Dosis für Kinder und Jugendliche richtet sich nach dem Körpergewicht.
- <u>Körpergewicht zwischen 30 und 50 kg:</u>
  Es wird eine einmal tägliche Dosis von 15 mg Rivaroxaban empfohlen. Dies ist die maximale

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

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

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

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte diese sobald wie möglich eingenommen werden, nachdem dies bemerkt wurde, jedoch nur am selben Tag. Ist dies nicht möglich, sollte der Patient die Dosis auslassen und mit der nächsten Dosis wie verschrieben fortfahren. Der Patient darf keine doppelte Dosis einnehmen, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

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

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

Umstellung von Xarelto auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Xarelto auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Xarelto zu einer erhöhten INR beitragen kann.
Bei Patienten, die von Xarelto auf VKA umgestellt werden, sollte der VKA gleichzeitig verabreicht werden, bis die INR ≥ 2,0 ist. Während der ersten zwei Tage der Umstellungszeit sollte die übliche Anfangsdosierung des VKA angewendet werden, gefolgt von einer VKA-Dosierung, die sich an den INR-Werten orientiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Xarelto und VKA einnehmen, sollte die INR-Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergehenden Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Xarelto erfolgen. Sobald Xarelto abgesetzt ist, kann eine zuverlässige INR-Bestimmung erfolgen, wenn die letzte Einnahme mindestens 24 Stunden zurückliegt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

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

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

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

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

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

- Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern beträgt die empfohlene Dosis 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

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

Ältere Patienten
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

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

Geschlecht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

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

Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI (perkutane Koronarintervention) mit Stentimplantation unterziehen
Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die eine orale Antikoagulation benötigen und sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen, gibt es begrenzte Erfahrungen mit einer reduzierten Dosis von 15 mg Xarelto einmal täglich (oder 10 mg Xarelto einmal täglich bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung [Kreatinin-Clearance 30 – 49 ml/min]) in Kombination mit einem P2Y12-Inhibitor für die Dauer von maximal 12 Monaten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

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

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

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

Falls der Patient die Dosis sofort wieder ausspuckt oder sich innerhalb von 30 Minuten nach

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Akute, klinisch relevante Blutungen.

Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein.

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Blutungsrisiko
Wie bei anderen Antikoagulanzien sollten Patienten, die Xarelto einnehmen, sorgfältig auf Blutungsanzeichen beobachtet werden. Bei Fällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird empfohlen, es mit Vorsicht einzusetzen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.9).

In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gingivale, gastrointestinale, urogenitale einschließlich ungewöhnlicher vaginaler oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Rivaroxaban häufiger

beobachtet als unter VKA Behandlung. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkulter Blutungen und zur Bestimmung der klinischen Bedeutung offenkundiger Blutungen von Nutzen sein, wenn dieses für angemessen gehalten wird.

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

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

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

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

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

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

Weitere Risikofaktoren für Blutungen
Wie andere Antithrombotika, wird auch Rivaroxaban nicht bei Patienten empfohlen, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wie z.B. bei:
- angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen

- nicht eingestellter schwerer arterieller Hypertonie
- anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ohne aktive Ulzeration, die möglicherweise zu Blutungskomplikationen führen können (z.B. entzündliche Darmerkrankung, Ösophagitis, Gastritis und gastro-ösophageale Refluxkrankheit)
- vaskulärer Retinopathie
- Bronchiektasien oder pulmonaler Blutung in der Anamnese

Patienten mit Krebs
Bei Patienten mit maligner Erkrankung kann gleichzeitig ein erhöhtes Blutungs- und Thromboserisiko bestehen. Der individuelle Nutzen einer antithrombotischen Behandlung sollte bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung in Abhängigkeit von Tumorlokalisation, antineoplastischer Therapie und Stadium der Erkrankung gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Tumore im Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt wurden mit einem erhöhten Blutungsrisiko während einer Rivaroxaban-Therapie in Verbindung gebracht.
Bei Patienten mit malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko ist die Anwendung von Rivaroxaban kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen
Xarelto wird nicht empfohlen als Alternative zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion
Bei der Anwendung von neuroaxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal/Epiduralpunktion können bei Patienten, die mit Antikoagulanzien zur Prävention thromboembolischer Komplikationen behandelt werden, epidurale oder spinale Hämatome, die zu langfristiger oder dauerhafter Lähmung führen, auftreten. Dieses Risiko kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder der gleichzeitigen Anwendung von anderen, auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln erhöht sein. Das Risiko kann auch bei traumatischer oder wiederholter Spinal-/Epiduralpunktion erhöht sein. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z.B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung

festgestellt wird, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuroaxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die mit Antikoagulanzien behandelt werden sollen oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzien erhalten, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen. Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Xarelto 15 mg in diesen Situationen.
Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuronaler (epidural/spinal) Anästhesie oder Spinalpunktion verbunden ist, zu reduzieren, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Die Anlage oder Entfernung eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sind am besten durchzuführen, wenn die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird. Der exakte Zeitpunkt, wann bei jedem Patienten eine möglichst geringe antikoagulatorische Wirkung erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt und sollte gegen die Dringlichkeit des diagnostischen Verfahrens abgewogen werden.
Basierend auf den allgemeinen PK Eigenschaften sollte die Entfernung eines Epiduralkatheters frühestens zwei Halbwertszeiten, d. h. bei jungen erwachsenen Patienten frühestens 18 Stunden und bei älteren Patienten frühestens 26 Stunden, nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).
Die nächste Einnahme von Rivaroxaban sollte frühestens 6 Stunden nach Entfernung des Katheters erfolgen.
Nach einer traumatischen Punktion ist die nächste Gabe von Rivaroxaban um 24 Stunden zu verschieben.
Es liegen keine Daten zum Zeitpunkt der Anlage oder Entfernung eines neuroaxialen Katheters bei Kindern unter Xarelto vor. In diesen Fällen ist Rivaroxaban abzusetzen und ein kurz wirksames parenterales Antikoagulans in Erwägung zu ziehen.

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

NSARs/Thrombozytenaggregationshemmer
Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban (15 mg) und 500 mg Naproxen wurde keine klinisch relevante Verlängerung der Blutungszeit beobachtet. Einzelne Patienten können jedoch eine verstärkte pharmakodynamische Wirkung zeigen.
Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban und 500 mg Acetylsalicylsäure wurden keine klinisch

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

SSRI/SNRI
Wie bei anderen Antikoagulanzien kann bei gleichzeitiger Anwendung mit SSRI oder SNRI ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen, da für SSRI und SNRI eine Wirkung auf Thrombozyten beschrieben wurde. Bei gleichzeitiger Anwendung im klinischen Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurden in allen Behandlungsgruppen numerisch höhere Raten schwerer oder nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen beobachtet.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

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

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden
** Aus der VOYAGER PAD-Studie

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

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

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

* Bei allen Rivaroxaban-Studien wurden sämtliche Blutungsereignisse gesammelt, berichtet und adjudiziert.
** In der COMPASS-Studie wurde eine geringe Anämie-Inzidenz beobachtet, da ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt wurde.
*** Es wurde ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt.
\# Aus der VOYAGER PAD-Studie

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

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

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

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter)	Thrombozytose (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl)[A], Thrombozytopenie			
Erkrankungen des Immunsystems				
	Allergische Reaktion, allergische Dermatitis, Angioödem und allergisches Ödem		Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel, Kopfschmerzen	Zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope			
Augenerkrankungen				
Augeneinblutungen (einschl. Bindehaut-einblutung)				
Herzerkrankungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatome				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis, Hämoptyse			Eosinophile Pneumonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung[A], Durchfall, Erbrechen[A]	Trockener Mund			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	Leberfunktionsstörung, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut[A], Anstieg der GGT[A]	Gelbsucht, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten[A]	Hämarthros	Blutung in einen Muskel		Kompartment-syndrom als Folge von Blutungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie[B]), Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-Anstieg im Blut, Harnstoff-Anstieg im Blut)				Nierenversagen/ akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion, ausgelöst durch eine Blutung, Antikoagulan-zien-assoziierte Nephropathie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fieber[A], periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie)	Sich unwohl fühlen (inkl. Unpässlichkeit)	Lokale Ödeme[A]		
Untersuchungen				
	Anstieg von LDH[A], Anstieg von Lipase[A], Anstieg von Amylase[A]			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion[A]		Vaskuläres Pseudoaneurysma[C]		

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven

Die Beurteilung der Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen stützt sich auf die Sicherheitsdaten von drei offenen, aktiv kontrollierten Studien (zwei Studien der Phase II und eine Studie der Phase III) mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren. Die Sicherheitsergebnisse in den verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen waren im Allgemeinen zwischen Rivaroxaban und dem Vergleichspräparat ähnlich. Insgesamt war das Sicherheitsprofil der 412 mit Rivaroxaban behandelten Kinder und Jugendlichen ähnlich dem bei Erwachsenen und in den verschiedenen Altersgruppen vergleichbar, auch wenn die Aussagekraft dieser Bewertung aufgrund der geringen Patientenzahl begrenzt ist.

Bei Kindern und Jugendlichen wurden Kopfschmerzen (sehr häufig, 16,7 %), Fieber (sehr häufig,

11,7 %), Epistaxis (sehr häufig, 11,2 %), Erbrechen (sehr häufig, 10,7 %), Tachykardie (häufig, 1,5 %), Anstieg von Bilirubin (häufig, 1,5 %) und Anstieg von konjugiertem Bilirubin (gelegentlich, 0,7 %) häufiger als bei Erwachsenen berichtet. Ähnlich wie bei Erwachsenen wurde Menorrhagie bei 6,6 % (häufig) der weiblichen Jugendlichen nach der Menarche beobachtet. Die nach der Markteinführung bei Erwachsenen beobachtete Thrombozytopenie trat in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen häufig (4,6 %) auf. Die von pädiatrischen Patienten berichteten Nebenwirkungen waren überwiegend leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

noch Erfahrungen mit der Gabe des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern

Das klinische Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurde geplant, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern zu zeigen.

In der pivotalen doppelblinden ROCKET AF-Studie wurden 14.264 Patienten entweder mit Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (15 mg einmal täglich bei Patienten mit Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min) oder mit Warfarin, welches bis zu einem Ziel-INR von 2,5 titriert wurde (therapeutischer Bereich 2,0 bis 3,0), behandelt. Die mittlere Behandlungszeit lag bei 19 Monaten, insgesamt betrug die Behandlungsdauer bis zu 41 Monate.

Von den Patienten wurden 34,9 % mit Acetylsalicylsäure und 11,4 % mit Klasse III Antiarrhythmika, einschließlich Amiodaron, behandelt.

Rivaroxaban war nicht unterlegen vs. Warfarin hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes, bestehend aus Schlaganfall und systemischer Embolie (ohne Beteiligung des ZNS). In der Per-Protocol-on treatment Population traten Schlaganfälle oder systemische Embolien bei 188 Patienten unter Rivaroxaban (1,71 % pro Jahr) und 241 unter Warfarin (2,16 % pro Jahr) (HR 0,79; 95 % KI: 0,66 - 0,96; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit) auf. Unter allen randomisierten Patienten, die entsprechend der ITT ausgewertet wurden, traten primäre Ereignisse bei 269 unter Rivaroxaban (2,12 % pro Jahr) und 306 unter Warfarin (2,42 % pro Jahr) (HR 0,88; 95 % KI: 0,74 - 1,03; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit; $p = 0,117$ für Überlegenheit) auf.

Ergebnisse für sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4 aufgeführt entsprechend der getesteten hierarchischen Reihenfolge in der ITT Analyse.

Unter den Patienten in der Warfarin Gruppe waren die INR-Werte durchschnittlich 55 % der Zeit (Median 58 %; interquartil Bereich 43 bis 71) im therapeutischen Bereich (2,0 bis 3,0). Die Wirksamkeit von Rivaroxaban unterschied sich nicht zwischen den Zentren im Bezug auf die Zeit im therapeutischen Bereich (INR von 2,0 - 3,0) in den gleich großen Quartilen ($p = 0,74$ für die Interaktion). Für die Zentren innerhalb der höchsten Quartile war die Hazard Ratio von Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,74 (95 % KI: 0,49 - 1,12). Die Inzidenzraten für den primären Sicherheitsendpunkt (schwere und nicht schwere, klinisch relevante Blutungen) waren bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Tabelle 5).

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

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

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

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

a) Sicherheitspopulation während der Behandlung
* nominell signifikant

Zusätzlich zur Phase-III-ROCKET AF-Studie wurde eine prospektive, einarmige, nicht-interventionelle, offene, Post-Authorisation Kohortenstudie (XANTUS) mit zentraler Ergebnis-Adjudizierung durchgeführt, die thromboembolische Ereignisse und schwere Blutungen einschloss. 6.704 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern wurden in der klinischen Praxis zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien ohne Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) eingeschlossen. Der mittlere $CHADS_2$ Score betrug 1,9 und der HAS-BLED Score betrug 2,0 in der XANTUS-Studie, während in der ROCKET AF-Studie der mittlere $CHADS_2$ Score 3,5 und der HAS-BLED Score 2,8 betrug. Es traten 2,1 schwere Blutungen pro 100 Patientenjahre auf. 0,2 tödliche Blutungen und 0,4 intrakranielle Blutungen wurden pro 100 Patientenjahre berichtet. Es wurden 0,8 Schlaganfälle oder nicht-ZNS systemische Embolien pro 100 Patientenjahre verzeichnet. Diese Beobachtungen aus der klinischen Praxis stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil in dieser Indikation überein.

In einer nicht-interventionellen Studie nach der Zulassung, die mehr als 162.000 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern aus vier Ländern einschloss, wurde Rivaroxaban zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien verschrieben. Die Ereignisrate für ischämischen

Schlaganfall betrug 0,70 (95 % KI 0,44 – 1,13) pro 100 Patientenjahre. Blutungen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, traten mit Ereignisraten pro 100 Patientenjahre von 0,43 (95 % KI 0,31 – 0,59) für intrakranielle Blutungen, 1,04 (95 % KI 0,65 – 1,66) für gastrointestinale Blutungen, 0,41 (95 % KI 0,31 – 0,53) für urogenitale Blutungen und 0,40 (95 % KI 0,25 – 0,65) für andere Blutungen auf.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Einstein-PE-Studie (siehe Tabelle 7), zeigte, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes gegenüber Enoxaparin/VKA nicht unterlegen war ($p = 0,0026$ (Test auf Nicht-Unterlegenheit); Hazard Ratio: 1,123 (0,749 - 1,684)).
Der prädefinierte therapeutische Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungen) wurde mit einer Hazard Ratio von 0,849 ((95 % KI: 0,633 – 1,139), nominaler p-Wert $p = 0,275$) gezeigt. Die INR-Werte waren im Durchschnitt 63 % der Zeit der mittleren Behandlungsdauer von 215 Tagen im therapeutischen Bereich bzw. 57 %, 62 % und 65 % der Zeit in den Gruppen mit 3-, 6- und 12-monatiger Behandlung. In der Enoxaparin/VKA Gruppe gab es in den gleich großen Tertilen keinen klaren Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) der Prüfzentren (Zeit im INR-Zielbereich von 2,0 – 3,0) und der Inzidenz von rezidivierenden VTE ($p = 0,082$ für die Interaktion). Im höchsten Tertil des jeweiligen Zentrums war die Hazard Ratio unter Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277 - 1,484).

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

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich
b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA
* $p < 0,0026$ (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 2,0); Hazard Ratio: 1,123 (0,749 – 1,684)

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

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich
b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA
* $p < 0,0001$ (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 1,75); Hazard Ratio: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

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

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

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

a) Rivaroxaban 20 mg einmal täglich

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusätzlich zum Phase-III EINSTEIN-Programm wurde eine prospektive, nicht-interventionelle, offene Kohortenstudie (XALIA) mit zentraler Ergebnis-Adjudizierung durchgeführt, die rezidivierende VTE, schwere Blutungen und Tod einschloss. 5.142 Patienten mit akuter TVT wurden eingeschlossen, um die Langzeitsicherheit von Rivaroxaban im Vergleich zur Standard-Antikoagulationstherapie in der klinischen Praxis zu untersuchen. Für Rivaroxaban betrugen die Häufigkeiten von schweren Blutungen 0,7 %, rezidivierenden VTE 1,4 % und Gesamtmortalität 0,5 %. Es gab Unterschiede in den Ausgangscharakteristika der Patienten, wie Alter, Krebs und Nierenfunktionseinschränkung. Eine vorab spezifizierte, stratifizierte Propensity-Score-Analyse wurde durchgeführt, um die unterschiedlichen Ausgangscharakteristika zu adjustieren, dennoch können verbleibende Störfaktoren die Ergebnisse beeinflussen. Die adjustierten Hazard Ratios im Vergleich von Rivaroxaban und Standardtherapie waren für schwere Blutungen 0,77 (95 % KI 0,40 – 1,50), rezidivierende VTE 0,91 (95 % KI 0,54 – 1,54) und Gesamtmortalität 0,51 (95 % KI 0,24 – 1,07).
Diese Ergebnisse aus der klinischen Praxis stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil in dieser Indikation überein.

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

Kinder und Jugendliche

Behandlung von VTE und Prophylaxe von deren Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen

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

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

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

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

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

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

Bei 4 von 335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und 5 von 165 Patienten in der Vergleichsgruppe kam es zu rezidivierenden VTE. Der zusammengesetzte Endpunkt aus schweren Blutungen und nicht schweren klinisch relevanten Blutungen wurde von 10 der 329 (3 %) mit Rivaroxaban behandelten

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

Tabelle 11: Wirksamkeitsergebnisse am Ende der Hauptbehandlungsphase

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

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

Tabelle 12: Sicherheitsergebnisse am Ende der Hauptbehandlungsphase

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

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

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

Dreifach positive Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom und hohem Risiko
In einer kontrollierten randomisierten, offenen multizentrischen Studie mit einer verblindeten Beurteilung der Endpunkte wurde Rivaroxaban bei Patienten mit einer Thrombose in der Krankheitsgeschichte, einem diagnostizierten Antiphospholipid-Syndrom und einem hohen Risiko bezüglich thromboembolischer Ereignisse (positiv im Hinblick auf alle 3 Antiphospholipid-Tests:

Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein I-Antikörper) mit Warfarin verglichen. Die Studie wurde nach der Aufnahme von 120 Patienten aufgrund einer Häufung von Ereignissen bei Patienten im Rivaroxaban-Arm vorzeitig beendet. Die mittlere Nachbeobachtung betrug 569 Tage. 59 Patienten wurden zufällig einer Gruppe mit Rivaroxaban 20 mg (15 mg für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) <50 ml/min) und 61 einer Gruppe mit Warfarin (INR 2,0- 3,0) zugeteilt. Thromboembolische Ereignisse traten bei 12 % der dem Rivaroxaban-Arm zugeteilten Patienten auf (4 ischämische Schlaganfälle und 3 Myokardinfarkte). Bei den dem Warfarin-Arm zugeteilten Patienten wurden keine Ereignisse berichtet. Schwere Blutungen traten bei 4 Patienten (7 %) in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 2 Patienten (3 %) in der Warfarin-Gruppe auf.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die folgenden Angaben stützen sich auf die Daten von Erwachsenen.
Rivaroxaban wird schnell resorbiert. Die maximale Konzentration (C_{max}) wird 2 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht.
Rivaroxaban wird nahezu vollständig oral resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit der 2,5 mg und 10 mg Tablettenwirkstärke ist, unabhängig davon, ob im Nüchternzustand oder nach einer Mahlzeit eingenommen, hoch (80 - 100 %). Die Einnahme von Nahrung beeinflusst die AUC oder C_{max} von Rivaroxaban bei der 2,5 mg und 10 mg Dosis nicht.
Für die 20 mg-Tablette wurde im Nüchternzustand eine orale Bioverfügbarkeit von 66 % aufgrund der eingeschränkten Resorption beobachtet. Bei Einnahme von Rivaroxaban 20 mg-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit wurde ein Anstieg der mittleren AUC von 39 % im Vergleich zu einer Tabletteneinnahme im Nüchternzustand beobachtet, was auf eine fast vollständige Resorption und eine hohe orale Bioverfügbarkeit hinweist. Rivaroxaban 15 mg und 20 mg müssen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).
Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis 15 mg einmal täglich im Nüchternzustand annähernd linear. Rivaroxaban 10 mg-, 15 mg- und 20 mg-Tabletten zeigten nach einer Mahlzeit eine Dosisproportionalität. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei Ansteigen der Dosis.
Die Variabilität der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist moderat, mit einer inter-individuellen Variabilität (VK %) zwischen 30 % bis 40 %.
Die Resorption von Rivaroxaban hängt von der Lokalisation seiner Freisetzung im Gastrointestinaltrakt ab. Gegenüber der Tablettenform wurde über eine Verminderung der AUC um 29 % und der C_{max} um 56 % berichtet, wenn Rivaroxaban-Granulat im proximalen Dünndarm freigesetzt wird. Die Exposition vermindert sich weiter, wenn Rivaroxaban im distalen Dünndarm oder Colon ascendens freigesetzt wird. Daher sollte eine Anwendung von Rivaroxaban distal des Magens vermieden werden, da dies zu einer verminderten Resorption und dementsprechend geringeren Rivaroxabanexposition führen kann.
Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) fiel im Fall der Anwendung von 20 mg Rivaroxaban oral als zerstoßene und mit Apfelmus vermischte Tablette bzw. nach Auflösen in Wasser und Gabe über eine Magensonde mit nachfolgender Flüssignahrung ähnlich aus wie nach Einnahme einer ganzen Tablette. Angesichts des vorhersagbaren, dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Rivaroxaban dürften die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Bioverfügbarkeit wahrscheinlich auch für niedrigere Dosen von Rivaroxaban gelten.

Kinder und Jugendliche
Kinder erhielten Rivaroxaban als Tablette oder Suspension zum Einnehmen während oder kurz nach dem Füttern oder einer Mahlzeit und mit einer üblichen Portion Flüssigkeit, um eine zuverlässige Dosierung bei Kindern zu gewährleisten. Wie bei Erwachsenen wird Rivaroxaban nach oraler

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

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen
Geschlecht
Bei Erwachsenen gab es keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei männlichen und weiblichen Patienten. Eine exploratorische Analyse zeigte

keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rivaroxaban-Exposition zwischen männlichen und weiblichen Kindern.

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

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

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

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

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

empfohlen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern ab 1 Jahr mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m^2) vor.

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rivaroxaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 21,76 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Braun-rote, runde, bikonvexe Tabletten (6 mm Durchmesser, 9 mm Wölbungsradius), die auf der einen Seite mit dem BAYER-Kreuz und auf der anderen Seite mit "20" und einem Dreieck gekennzeichnet sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

Eine kurze Therapiedauer (mindestens 3 Monate) sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen die TVT oder LE durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren (z.B. kürzliche größere Operation oder Trauma) hervorgerufen wurde. Eine längere Therapiedauer sollte bei Patienten mit provozierter TVT oder LE, die nicht durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren hervorgerufen wurde, mit unprovozierter TVT oder LE, oder bei Patienten, die eine Vorgeschichte mit rezidivierenden TVT oder LE haben, in Erwägung gezogen werden.

Wenn eine verlängerte Prophylaxe einer rezidivierenden TVT oder LE angezeigt ist (nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie für eine TVT oder LE), beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Bei Patienten, bei denen das Risiko einer rezidivierenden TVT oder LE als hoch eingeschätzt wird, wie z.B. bei Patienten mit komplizierten Komorbiditäten, oder bei Patienten, bei denen unter der verlängerten Prophylaxe mit Xarelto 10 mg einmal täglich eine rezidivierende TVT oder LE aufgetreten ist, sollte eine Dosierung von Xarelto 20 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden.

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

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

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

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

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

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

Die Dosis für Kinder und Jugendliche richtet sich nach dem Körpergewicht.
- <u>Körpergewicht von 50 kg oder mehr:</u>
  Es wird eine einmal tägliche Dosis von 20 mg Rivaroxaban empfohlen. Dies ist die maximale

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

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

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

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte diese sobald wie möglich eingenommen werden, nachdem dies bemerkt wurde, jedoch nur am selben Tag. Ist dies nicht möglich, sollte der Patient die Dosis auslassen und mit der nächsten Dosis wie verschrieben fortfahren. Der Patient darf keine doppelte Dosis einnehmen, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

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

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

Umstellung von Xarelto auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Xarelto auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Xarelto zu einer erhöhten INR beitragen kann.
Bei Patienten, die von Xarelto auf VKA umgestellt werden, sollte der VKA gleichzeitig verabreicht werden, bis die INR ≥ 2,0 ist. Während der ersten zwei Tage der Umstellungszeit sollte die übliche Anfangsdosierung des VKA angewendet werden, gefolgt von einer VKA-Dosierung, die sich an den INR-Werten orientiert. Bei Patienten, die gleichzeitig Xarelto und VKA einnehmen, sollte die INR-Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergehenden Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Xarelto erfolgen. Sobald Xarelto abgesetzt ist, kann eine zuverlässige INR-Bestimmung erfolgen, wenn die letzte Einnahme mindestens 24 Stunden zurückliegt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

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

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

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

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

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

- Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern beträgt die empfohlene Dosis 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

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

Ältere Patienten
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

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

Geschlecht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

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

Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI (perkutane Koronarintervention) mit Stentimplantation unterziehen
Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die eine orale Antikoagulation benötigen und sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen, gibt es begrenzte Erfahrungen mit einer reduzierten Dosis von 15 mg Xarelto einmal täglich (oder 10 mg Xarelto einmal täglich bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung [Kreatinin-Clearance 30 – 49 ml/min]) in Kombination mit einem P2Y12-Inhibitor für die Dauer von maximal 12 Monaten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

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

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

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

Falls der Patient die Dosis sofort wieder ausspuckt oder sich innerhalb von 30 Minuten nach

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Akute, klinisch relevante Blutungen.

Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein.

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Blutungsrisiko
Wie bei anderen Antikoagulanzien sollten Patienten, die Xarelto einnehmen, sorgfältig auf Blutungsanzeichen beobachtet werden. Bei Fällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird empfohlen, es mit Vorsicht einzusetzen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.9).

In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gingivale, gastrointestinale, urogenitale einschließlich ungewöhnlicher vaginaler oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Rivaroxaban häufiger

beobachtet als unter VKA Behandlung. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkulter Blutungen und zur Bestimmung der klinischen Bedeutung offenkundiger Blutungen von Nutzen sein, wenn dieses für angemessen gehalten wird.

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

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

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

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

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

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

Weitere Risikofaktoren für Blutungen
Wie andere Antithrombotika, wird auch Rivaroxaban nicht bei Patienten empfohlen, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wie z.B. bei:

- angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen
- nicht eingestellter schwerer arterieller Hypertonie
- anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ohne aktive Ulzeration, die möglicherweise zu Blutungskomplikationen führen können (z.B. entzündliche Darmerkrankung, Ösophagitis, Gastritis und gastro-ösophageale Refluxkrankheit)
- vaskulärer Retinopathie
- Bronchiektasien oder pulmonaler Blutung in der Anamnese

Patienten mit Krebs
Bei Patienten mit maligner Erkrankung kann gleichzeitig ein erhöhtes Blutungs- und Thromboserisiko bestehen. Der individuelle Nutzen einer antithrombotischen Behandlung sollte bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung in Abhängigkeit von Tumorlokalisation, antineoplastischer Therapie und Stadium der Erkrankung gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Tumore im Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt wurden mit einem erhöhten Blutungsrisiko während einer Rivaroxaban-Therapie in Verbindung gebracht.
Bei Patienten mit malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko ist die Anwendung von Rivaroxaban kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen
Xarelto wird nicht empfohlen als Alternative zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion
Bei der Anwendung von neuroaxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal-/Epiduralpunktion können bei Patienten, die mit Antikoagulanzien zur Prävention thromboembolischer Komplikationen behandelt werden, epidurale oder spinale Hämatome, die zu langfristiger oder dauerhafter Lähmung führen, auftreten. Dieses Risiko kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder der gleichzeitigen Anwendung von anderen, auf

die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln erhöht sein. Das Risiko kann auch bei traumatischer oder wiederholter Spinal-/Epiduralpunktion erhöht sein. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z.B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuroaxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die mit Antikoagulanzien behandelt werden sollen oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzien erhalten, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen. Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Xarelto 20 mg in diesen Situationen.
Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuronaler (epidural/spinal) Anästhesie oder Spinalpunktion verbunden ist, zu reduzieren, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Die Anlage oder Entfernung eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sind am besten durchzuführen, wenn die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird. Der exakte Zeitpunkt, wann bei jedem Patienten eine möglichst geringe antikoagulatorische Wirkung erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt und sollte gegen die Dringlichkeit des diagnostischen Verfahrens abgewogen werden.
Basierend auf den allgemeinen PK Eigenschaften sollte die Entfernung eines Epiduralkatheters frühestens zwei Halbwertszeiten, d. h. bei jungen erwachsenen Patienten frühestens 18 Stunden und bei älteren Patienten frühestens 26 Stunden, nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).
Die nächste Einnahme von Rivaroxaban sollte frühestens 6 Stunden nach Entfernung des Katheters erfolgen.
Nach einer traumatischen Punktion ist die nächste Gabe von Rivaroxaban um 24 Stunden zu verschieben.
Es liegen keine Daten zum Zeitpunkt der Anlage oder Entfernung eines neuroaxialen Katheters bei Kindern unter Xarelto vor. In diesen Fällen ist Rivaroxaban abzusetzen und ein kurz wirksames parenterales Antikoagulans in Erwägung zu ziehen.

Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen
Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Xarelto 20 mg mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden, falls dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann.
Falls der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Notwendigkeit des Eingriffs abgewogen werden.
Xarelto sollte nach dem invasiven Verfahren oder der chirurgischen Intervention sobald wie möglich wieder eingenommen werden, falls die klinische Situation dies erlaubt und eine nach Beurteilung des behandelnden Arztes angemessene Hämostase eingesetzt hat (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

NSARs/Thrombozytenaggregationshemmer
Bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban (15 mg) und 500 mg Naproxen wurde keine klinisch relevante Verlängerung der Blutungszeit beobachtet. Einzelne Patienten können jedoch eine verstärkte pharmakodynamische Wirkung zeigen.

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

SSRI/SNRI
Wie bei anderen Antikoagulanzien kann bei gleichzeitiger Anwendung mit SSRI oder SNRI ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen, da für SSRI und SNRI eine Wirkung auf Thrombozyten beschrieben wurde. Bei gleichzeitiger Anwendung im klinischen Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurden in allen Behandlungsgruppen numerisch höhere Raten schwerer oder nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen beobachtet.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

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

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden
** Aus der VOYAGER PAD-Studie

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

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

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

* Bei allen Rivaroxaban-Studien wurden sämtliche Blutungsereignisse gesammelt, berichtet und adjudiziert.
** In der COMPASS-Studie wurde eine geringe Anämie-Inzidenz beobachtet, da ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt wurde.
*** Es wurde ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt.
\# Aus der VOYAGER PAD-Studie

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

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

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

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter)	Thrombozytose (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl)[A], Thrombozytopenie			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				
	Allergische Reaktion, allergische Dermatitis, Angioödem und allergisches Ödem		Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel, Kopfschmerzen	Zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope			
Augenerkrankungen				
Augeneinblutungen (einschl. Bindehaut-einblutung)				
Herzerkrankungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatome				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis, Hämoptyse			Eosinophile Pneumonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung[A], Durchfall, Erbrechen[A]	Trockener Mund			
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	Leberfunktionsstörung, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut[A], Anstieg der GGT[A]	Gelbsucht, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung)		

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten[A]	Hämarthros	Blutung in einen Muskel		Kompartment-syndrom als Folge von Blutungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie[B]), Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-Anstieg im Blut, Harnstoff-Anstieg im Blut)				Nierenversagen/ akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion, ausgelöst durch eine Blutung, Antikoagulan-zien-assoziierte Nephropathie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fieber[A], periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie)	Sich unwohl fühlen (inkl. Unpässlichkeit)	Lokale Ödeme[A]		
Untersuchungen				
	Anstieg von LDH[A], Anstieg von Lipase[A], Anstieg von Amylase[A]			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion[A]		Vaskuläres Pseudoaneurysma[C]		

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven

Die Beurteilung der Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen stützt sich auf die Sicherheitsdaten von drei offenen, aktiv kontrollierten Studien (zwei Studien der Phase II und eine Studie der Phase III) mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren. Die Sicherheitsergebnisse in den verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen waren im Allgemeinen zwischen Rivaroxaban und dem Vergleichspräparat ähnlich. Insgesamt war das Sicherheitsprofil der 412 mit Rivaroxaban behandelten Kinder und Jugendlichen ähnlich dem bei Erwachsenen und in den verschiedenen Altersgruppen vergleichbar, auch wenn die Aussagekraft dieser Bewertung aufgrund der geringen Patientenzahl begrenzt ist.

Bei Kindern und Jugendlichen wurden Kopfschmerzen (sehr häufig, 16,7 %), Fieber (sehr häufig, 11,7 %), Epistaxis (sehr häufig, 11,2 %), Erbrechen (sehr häufig, 10,7 %), Tachykardie (häufig,

1,5 %), Anstieg von Bilirubin (häufig, 1,5 %) und Anstieg von konjugiertem Bilirubin (gelegentlich, 0,7 %) häufiger als bei Erwachsenen berichtet. Ähnlich wie bei Erwachsenen wurde Menorrhagie bei 6,6 % (häufig) der weiblichen Jugendlichen nach der Menarche beobachtet. Die nach der Markteinführung bei Erwachsenen beobachtete Thrombozytopenie trat in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen häufig (4,6 %) auf. Die von pädiatrischen Patienten berichteten Nebenwirkungen waren überwiegend leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban beeinflussen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Tranexamsäure und keine Erfahrungen mit Aminokapronsäure und Aprotinin bei Erwachsenen vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieser Wirkstoffe bei Kindern vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es gibt weder wissenschaftliche Gründe für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Gabe des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Patienten, die mit

Rivaroxaban behandelt werden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern

Das klinische Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurde geplant, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern zu zeigen.

In der pivotalen doppelblinden ROCKET AF-Studie wurden 14.264 Patienten entweder mit Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (15 mg einmal täglich bei Patienten mit Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min) oder mit Warfarin, welches bis zu einem Ziel-INR von 2,5 titriert wurde (therapeutischer Bereich 2,0 bis 3,0), behandelt. Die mittlere Behandlungszeit lag bei 19 Monaten, insgesamt betrug die Behandlungsdauer bis zu 41 Monate.

Von den Patienten wurden 34,9 % mit Acetylsalicylsäure und 11,4 % mit Klasse III Antiarrhythmika, einschließlich Amiodaron, behandelt.

Rivaroxaban war nicht unterlegen vs. Warfarin hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes, bestehend aus Schlaganfall und systemischer Embolie (ohne Beteiligung des ZNS). In der Per-Protocol-on treatment Population traten Schlaganfälle oder systemische Embolien bei 188 Patienten unter Rivaroxaban (1,71 % pro Jahr) und 241 unter Warfarin (2,16 % pro Jahr) (HR 0,79; 95 % KI: 0,66 - 0,96; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit) auf. Unter allen randomisierten Patienten, die entsprechend der ITT ausgewertet wurden, traten primäre Ereignisse bei 269 unter Rivaroxaban (2,12 % pro Jahr) und 306 unter Warfarin (2,42 % pro Jahr) (HR 0,88; 95 % KI: 0,74 - 1,03; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit; $p = 0,117$ für Überlegenheit) auf.

Ergebnisse für sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4 aufgeführt entsprechend der getesteten hierarchischen Reihenfolge in der ITT Analyse.

Unter den Patienten in der Warfarin Gruppe waren die INR-Werte durchschnittlich 55 % der Zeit (Median 58 %; interquartil Bereich 43 bis 71) im therapeutischen Bereich (2,0 bis 3,0). Die Wirksamkeit von Rivaroxaban unterschied sich nicht zwischen den Zentren im Bezug auf die Zeit im therapeutischen Bereich (INR von 2,0 - 3,0) in den gleich großen Quartilen ($p = 0,74$ für die Interaktion). Für die Zentren innerhalb der höchsten Quartile war die Hazard Ratio von Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,74 (95 % KI: 0,49 - 1,12). Die Inzidenzraten für den primären Sicherheitsendpunkt (schwere und nicht schwere, klinisch relevante Blutungen) waren bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Tabelle 5).

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

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

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

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

a) Sicherheitspopulation während der Behandlung
* nominell signifikant

Zusätzlich zur Phase-III-ROCKET AF-Studie wurde eine prospektive, einarmige, nicht-interventionelle, offene, Post-Authorisation Kohortenstudie (XANTUS) mit zentraler Ergebnis-Adjudizierung durchgeführt, die thromboembolische Ereignisse und schwere Blutungen einschloss. 6.704 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern wurden in der klinischen Praxis zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien ohne Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) eingeschlossen. Der mittlere $CHADS_2$ Score betrug 1,9 und der HAS-BLED Score betrug 2,0 in der XANTUS-Studie, während in der ROCKET AF-Studie der mittlere $CHADS_2$ Score 3,5 und der HAS-BLED Score 2,8 betrug. Es traten 2,1 schwere Blutungen pro 100 Patientenjahre auf. 0,2 tödliche Blutungen und 0,4 intrakranielle Blutungen wurden pro 100 Patientenjahre berichtet. Es wurden 0,8 Schlaganfälle oder nicht-ZNS systemische Embolien pro 100 Patientenjahre verzeichnet. Diese Beobachtungen aus der klinischen Praxis stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil in dieser Indikation überein.

In einer nicht-interventionellen Studie nach der Zulassung, die mehr als 162.000 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern aus vier Ländern einschloss, wurde Revaroxaban zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien verschrieben. Die Ereignisrate für ischämischen

Schlaganfall betrug 0,70 (95 % KI 0,44 – 1,13) pro 100 Patientenjahre. Blutungen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, traten mit Ereignisraten pro 100 Patientenjahre von 0,43 (95 % KI 0,31 – 0,59) für intrakranielle Blutungen, 1,04 (95 % KI 0,65 – 1,66) für gastrointestinale Blutungen, 0,41 (95 % KI 0,31 – 0,53) für urogenitale Blutungen und 0,40 (95 % KI 0,25 – 0,65) für andere Blutungen auf.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Einstein-PE-Studie (siehe Tabelle 7), zeigte, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes gegenüber Enoxaparin/VKA nicht unterlegen war ($p = 0,0026$ (Test auf Nicht-Unterlegenheit); Hazard Ratio: 1,123 (0,749 - 1,684)).
Der prädefinierte therapeutische Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungen) wurde mit einer Hazard Ratio von 0,849 ((95 % KI: 0,633 – 1,139), nominaler p-Wert $p = 0,275$) gezeigt. Die INR-Werte waren im Durchschnitt 63 % der Zeit der mittleren Behandlungsdauer von 215 Tagen im therapeutischen Bereich bzw. 57 %, 62 % und 65 % der Zeit in den Gruppen mit 3-, 6- und 12-monatiger Behandlung. In der Enoxaparin/VKA Gruppe gab es in den gleich großen Tertilen keinen klaren Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) der Prüfzentren (Zeit im INR-Zielbereich von 2,0 – 3,0) und der Inzidenz von rezidivierenden VTE ($p = 0,082$ für die Interaktion). Im höchsten Tertil des jeweiligen Zentrums war die Hazard Ratio unter Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,642
(95 % KI: 0,277 - 1,484).

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

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich
b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA
* $p < 0,0026$ (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 2,0); Hazard Ratio: 1,123 (0,749 – 1,684)

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

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich
b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA
* $p < 0,0001$ (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 1,75); Hazard Ratio: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

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

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

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

a) Rivaroxaban 20 mg einmal täglich

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusätzlich zum Phase-III EINSTEIN-Programm wurde eine prospektive, nicht-interventionelle, offene Kohortenstudie (XALIA) mit zentraler Ergebnis-Adjudizierung durchgeführt, die rezidivierende VTE, schwere Blutungen und Tod einschloss. 5.142 Patienten mit akuter TVT wurden eingeschlossen, um die Langzeitsicherheit von Rivaroxaban im Vergleich zur Standard-Antikoagulationstherapie in der klinischen Praxis zu untersuchen. Für Rivaroxaban betrugen die Häufigkeiten von schweren Blutungen 0,7 %, rezidivierenden VTE 1,4 % und Gesamtmortalität 0,5 %. Es gab Unterschiede in den Ausgangscharakteristika der Patienten, wie Alter, Krebs und Nierenfunktionseinschränkung. Eine vorab spezifizierte, stratifizierte Propensity-Score-Analyse wurde durchgeführt, um die unterschiedlichen Ausgangscharakteristika zu adjustieren, dennoch können verbleibende Störfaktoren die Ergebnisse beeinflussen. Die adjustierten Hazard Ratios im Vergleich von Rivaroxaban und Standardtherapie waren für schwere Blutungen 0,77 (95 % KI 0,40 – 1,50), rezidivierende VTE 0,91 (95 % KI 0,54 – 1,54) und Gesamtmortalität 0,51 (95 % KI 0,24 – 1,07).
Diese Ergebnisse aus der klinischen Praxis stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil in dieser Indikation überein.

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

Kinder und Jugendliche

Behandlung von VTE und Prophylaxe von deren Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen

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

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

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

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

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

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

Bei 4 von 335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und 5 von 165 Patienten in der Vergleichsgruppe kam es zu rezidivierenden VTE. Der zusammengesetzte Endpunkt aus schweren Blutungen und nicht schweren klinisch relevanten Blutungen wurde von 10 der 329 (3 %) mit Rivaroxaban behandelten

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

Tabelle 11: Wirksamkeitsergebnisse am Ende der Hauptbehandlungsphase

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

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

Tabelle 12: Sicherheitsergebnisse am Ende der Hauptbehandlungsphase

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

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

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

Dreifach positive Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom und hohem Risiko
In einer kontrollierten randomisierten, offenen multizentrischen Studie mit einer verblindeten Beurteilung der Endpunkte wurde Rivaroxaban bei Patienten mit einer Thrombose in der Krankheitsgeschichte, einem diagnostizierten Antiphospholipid-Syndrom und einem hohen Risiko

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die folgenden Angaben stützen sich auf die Daten von Erwachsenen.
Rivaroxaban wird schnell resorbiert. Die maximale Konzentration (C_{max}) wird 2 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht.
Rivaroxaban wird nahezu vollständig oral resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit der 2,5 mg und 10 mg Tablettenwirkstärke ist, unabhängig davon, ob im Nüchternzustand oder nach einer Mahlzeit eingenommen, hoch (80 - 100 %). Die Einnahme von Nahrung beeinflusst die AUC oder C_{max} von Rivaroxaban bei der 2,5 mg und 10 mg Dosis nicht.
Für die 20 mg-Tablette wurde im Nüchternzustand eine orale Bioverfügbarkeit von 66 % aufgrund der eingeschränkten Resorption beobachtet. Bei Einnahme von Rivaroxaban 20 mg-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit wurde ein Anstieg der mittleren AUC von 39 % im Vergleich zu einer Tabletteneinnahme im Nüchternzustand beobachtet, was auf eine fast vollständige Resorption und eine hohe orale Bioverfügbarkeit hinweist. Rivaroxaban 15 mg und 20 mg müssen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).
Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis 15 mg einmal täglich im Nüchternzustand annähernd linear. Rivaroxaban 10 mg-, 15 mg- und 20 mg-Tabletten zeigten nach einer Mahlzeit eine Dosisproportionalität. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei Ansteigen der Dosis.
Die Variabilität der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist moderat, mit einer inter-individuellen Variabilität (VK %) zwischen 30 % bis 40 %.
Die Resorption von Rivaroxaban hängt von der Lokalisation seiner Freisetzung im Gastrointestinaltrakt ab. Gegenüber der Tablettenform wurde über eine Verminderung der AUC um 29 % und der C_{max} um 56 % berichtet, wenn Rivaroxaban-Granulat im proximalen Dünndarm freigesetzt wird. Die Exposition vermindert sich weiter, wenn Rivaroxaban im distalen Dünndarm oder Colon ascendens freigesetzt wird. Daher sollte eine Anwendung von Rivaroxaban distal des Magens vermieden werden, da dies zu einer verminderten Resorption und dementsprechend geringeren Rivaroxabanexposition führen kann.
Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) fiel im Fall der Anwendung von 20 mg Rivaroxaban oral als zerstoßene und mit Apfelmus vermischte Tablette bzw. nach Auflösen in Wasser und Gabe über eine Magensonde mit nachfolgender Flüssignahrung ähnlich aus wie nach Einnahme einer ganzen Tablette. Angesichts des vorhersagbaren, dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Rivaroxaban dürften die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Bioverfügbarkeit wahrscheinlich auch für niedrigere Dosen von Rivaroxaban gelten.

Kinder und Jugendliche
Kinder erhielten Rivaroxaban als Tablette oder Suspension zum Einnehmen während oder kurz nach dem Füttern oder einer Mahlzeit und mit einer üblichen Portion Flüssigkeit, um eine zuverlässige

Dosierung bei Kindern zu gewährleisten. Wie bei Erwachsenen wird Rivaroxaban nach oraler Verabreichung als Tablette oder Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auch bei Kindern leicht resorbiert. Zwischen Tablette und Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurden keine Unterschiede hinsichtlich Geschwindigkeit und Umfang der Resorption beobachtet. Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik nach intravenöser Verabreichung bei Kindern vor, weshalb die absolute Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban bei Kindern nicht bekannt ist. Es wurde eine Abnahme der relativen Bioverfügbarkeit bei steigenden Dosen (in mg/kg Körpergewicht) festgestellt, was auf eine Resorptionsbegrenzung bei höheren Dosen hindeutet, selbst wenn sie zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.
Rivaroxaban 20 mg Tabletten sollten beim Füttern oder zu einer Mahlzeit gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen
Geschlecht
Bei Erwachsenen gab es keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei männlichen und weiblichen Patienten. Eine exploratorische Analyse zeigte

keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rivaroxaban-Exposition zwischen männlichen und weiblichen Kindern.

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

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

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

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

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

empfohlen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern ab 1 Jahr mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m^2) vor.

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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

Starterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 15 mg Filmtabletten
Xarelto 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede 15 mg Filmtablette enthält 24,13 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.
Jede 20 mg Filmtablette enthält 21,76 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

15 mg Filmtablette: rote, runde, bikonvexe Tabletten (6 mm Durchmesser, 9 mm Wölbungsradius), die auf der einen Seite mit dem BAYER-Kreuz und auf der anderen Seite mit "15" und einem Dreieck gekennzeichnet sind.
20 mg Filmtablette: braun-rote, runde, bikonvexe Tabletten (6 mm Durchmesser, 9 mm Wölbungsradius), die auf der einen Seite mit dem BAYER-Kreuz und auf der anderen Seite mit "20" und einem Dreieck gekennzeichnet sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Eine kurze Therapiedauer (mindestens 3 Monate) sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen die TVT oder LE durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren (z.B. kürzliche größere Operation oder Trauma) hervorgerufen wurde. Eine längere Therapiedauer sollte bei Patienten mit provozierter TVT oder LE, die nicht durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren hervorgerufen wurde, mit unprovozierter TVT oder LE, oder bei Patienten, die eine Vorgeschichte mit rezidivierenden TVT oder LE haben, in Erwägung gezogen werden.

Wenn eine verlängerte Prophylaxe einer rezidivierenden TVT oder LE angezeigt ist (nach Abschluss

einer mindestens 6-monatigen Therapie für eine TVT oder LE), beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Bei Patienten, bei denen das Risiko einer rezidivierenden TVT oder LE als hoch eingeschätzt wird, wie z.B. bei Patienten mit komplizierten Komorbiditäten, oder bei Patienten, bei denen unter der verlängerten Prophylaxe mit Xarelto 10 mg einmal täglich eine rezidivierende TVT oder LE aufgetreten ist, sollte eine Dosierung von Xarelto 20 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden.

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

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

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

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

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

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

Umstellung von Xarelto auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Xarelto auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Xarelto zu einer erhöhten INR beitragen kann.
Bei Patienten, die von Xarelto auf VKA umgestellt werden, sollte der VKA gleichzeitig verabreicht werden, bis die INR ≥ 2,0 ist. Während der ersten zwei Tage der Umstellungszeit sollte die übliche Anfangsdosierung des VKA angewendet werden, gefolgt von einer VKA-Dosierung, die sich an den

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

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

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

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

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

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

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

Leberfunktionsstörungen
Xarelto ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Patienten
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Körpergewicht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Geschlecht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

Kinder und Jugendliche
Die Xarelto-Starterpackung darf nicht bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren angewendet werden,

da sie speziell auf die Behandlung von erwachsenen Patienten abgestimmt und für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten ungeeignet ist.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Akute, klinisch relevante Blutungen.

Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein.

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Blutungsrisiko
Wie bei anderen Antikoagulanzien sollten Patienten, die Xarelto einnehmen, sorgfältig auf Blutungsanzeichen beobachtet werden. Bei Fällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird empfohlen, es mit Vorsicht einzusetzen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.9).

In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gingivale, gastrointestinale, urogenitale einschließlich ungewöhnlicher vaginaler oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Rivaroxaban häufiger beobachtet als unter VKA Behandlung. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen

Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkulter Blutungen und zur Bestimmung der klinischen Bedeutung offenkundiger Blutungen von Nutzen sein, wenn dieses für angemessen gehalten wird.

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

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

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

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

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

Weitere Risikofaktoren für Blutungen
Wie andere Antithrombotika, wird auch Rivaroxaban nicht bei Patienten empfohlen, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wie z.B. bei:
- angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen
- nicht eingestellter schwerer arterieller Hypertonie
- anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ohne aktive Ulzeration, die möglicherweise zu Blutungskomplikationen führen können (z.B. entzündliche Darmerkrankung, Ösophagitis, Gastritis und gastro-ösophageale Refluxkrankheit)
- vaskulärer Retinopathie
- Bronchiektasien oder pulmonaler Blutung in der Anamnese

Patienten mit Krebs
Bei Patienten mit maligner Erkrankung kann gleichzeitig ein erhöhtes Blutungs- und Thromboserisiko bestehen. Der individuelle Nutzen einer antithrombotischen Behandlung sollte bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung in Abhängigkeit von Tumorlokalisation, antineoplastischer Therapie und

Stadium der Erkrankung gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Tumore im Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt wurden mit einem erhöhten Blutungsrisiko während einer Rivaroxaban-Therapie in Verbindung gebracht.
Bei Patienten mit malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko ist die Anwendung von Rivaroxaban kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen
Xarelto wird nicht empfohlen als Alternative zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion
Bei der Anwendung von neuroaxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal-/Epiduralpunktion können bei Patienten, die mit Antikoagulanzien zur Prävention thromboembolischer Komplikationen behandelt werden, epidurale oder spinale Hämatome, die zu langfristiger oder dauerhafter Lähmung führen, auftreten. Dieses Risiko kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder der gleichzeitigen Anwendung von anderen, auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln erhöht sein. Das Risiko kann auch bei traumatischer oder wiederholter Spinal-/Epiduralpunktion erhöht sein. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z.B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuroaxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die mit Antikoagulanzien behandelt werden sollen oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzien erhalten, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen. Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Xarelto 15 mg oder Xarelto 20 mg in diesen Situationen.
Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuronaler (epidural/spinal) Anästhesie oder Spinalpunktion verbunden ist, zu reduzieren, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Die Anlage oder Entfernung eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sind am besten durchzuführen, wenn die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird. Der exakte Zeitpunkt, wann bei jedem Patienten eine möglichst geringe antikoagulatorische Wirkung erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt.
Basierend auf den allgemeinen PK Eigenschaften sollte die Entfernung eines Epiduralkatheters frühestens zwei Halbwertszeiten, d. h. bei jungen Patienten frühestens 18 Stunden und bei älteren Patienten frühestens 26 Stunden, nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).
Die nächste Einnahme von Rivaroxaban sollte frühestens 6 Stunden nach Entfernung des Katheters erfolgen.

Nach einer traumatischen Punktion ist die nächste Gabe von Rivaroxaban um 24 Stunden zu verschieben.

Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen
Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Xarelto 15 mg/ Xarelto 20 mg mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden, falls dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann.
Falls der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Notwendigkeit des Eingriffs abgewogen werden.
Xarelto sollte nach dem invasiven Verfahren oder der chirurgischen Intervention sobald wie möglich wieder eingenommen werden, falls die klinische Situation dies erlaubt und eine nach Beurteilung des behandelnden Arztes angemessene Hämostase eingesetzt hat (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Erythromycin (500 mg dreimal täglich), ein moderater Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einem 1,3-fachen Anstieg der mittleren AUC und C_{max} von Rivaroxaban. Die Wechselwirkung mit Erythromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein.

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung führte Erythromycin (500 mg dreimal täglich) im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion zu einem 1,8-fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,6-fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung induzierte Erythromycin gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion einen 2,0-fachen Anstieg der mittleren AUC und einen 1,6-fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Der Effekt von Erythromycin ist additiv zu dem der Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

SSRI/SNRI
Wie bei anderen Antikoagulanzien kann bei gleichzeitiger Anwendung mit SSRI oder SNRI ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen, da für SSRI und SNRI eine Wirkung auf Thrombozyten beschrieben wurde. Bei gleichzeitiger Anwendung im klinischen Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurden in allen Behandlungsgruppen numerisch höhere Raten schwerer oder nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen beobachtet.

Warfarin
Eine Umstellung von Patienten vom Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) auf Rivaroxaban (20 mg) oder von Rivaroxaban (20 mg) auf Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) erhöhte die Prothrombin-Zeit/INR (Neoplastin) supraadditiv (individuelle INR-Werte von bis zu 12 wurden beobachtet), während die Wirkungen auf aPTT, die Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und das endogene Thrombinpotential additiv waren.
Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban während der Umstellungszeit erwünscht ist, können die Anti-Faktor-Xa-Aktivität, PiCT und Heptest verwendet werden, da diese Tests durch Warfarin nicht beeinträchtigt werden. Am vierten Tag nach der letzten Warfarindosis wiesen alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban nach.
Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin während der Umstellungszeit

erwünscht ist, kann die INR-Messung zum Zeitpunkt C_{trough} von Rivaroxaban verwendet werden (24 Stunden nach vorheriger Einnahme von Rivaroxaban), da dieser Test zu diesem Zeitpunkt nur geringfügig durch Rivaroxaban beeinträchtigt wird.
Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

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

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden
** Aus der VOYAGER PAD-Studie

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten unter Rivaroxaban waren Blutungen (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten) (Tabelle 2). Bei den

Blutungen, die am häufigsten gemeldet wurden, handelte es sich um Epistaxis (4,5 %) und Blutungen im Gastrointestinaltrakt (3,8 %).

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

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

* Bei allen Rivaroxaban-Studien wurden sämtliche Blutungsereignisse gesammelt, berichtet und adjudiziert.
** In der COMPASS-Studie wurde eine geringe Anämie-Inzidenz beobachtet, da ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt wurde.
*** Es wurde ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt.
# Aus der VOYAGER PAD-Studie

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

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

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

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter)	Thrombozytose (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl)[A], Thrombozytopenie			
Erkrankungen des Immunsystems				
	Allergische Reaktion, allergische Dermatitis, Angioödem und allergisches Ödem		Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel, Kopfschmerzen	Zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope			
Augenerkrankungen				
Augeneinblutungen (einschl. Bindehaut-einblutung)				
Herzerkrankungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatome				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis, Hämoptyse			Eosinophile Pneumonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung[A], Durchfall, Erbrechen[A]	Trockener Mund			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	Leberfunktionsstörung, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut[A], Anstieg der GGT[A]	Gelbsucht, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten[A]	Hämarthros	Blutung in einen Muskel		Kompartment-syndrom als Folge von Blutungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie[B]), Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-Anstieg im Blut, Harnstoff-Anstieg im Blut)				Nierenversagen/ akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion, ausgelöst durch eine Blutung, Antikoagulan-zien-assoziierte Nephropathie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fieber[A], periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie)	Sich unwohl fühlen (inkl. Unpässlichkeit)	Lokale Ödeme[A]		
Untersuchungen				
	Anstieg von LDH[A], Anstieg von Lipase[A], Anstieg von Amylase[A]			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion[A]		Vaskuläres Pseudoaneurysma[C]		

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In seltenen Fällen wurde über Überdosierungen von bis zu 1.960 mg berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig auf Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt „Maßnahmen bei Blutungen“). Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supratherapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein

Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet.
Ein spezifisches, neutralisierendes Arzneimittel (Andexanet alfa) zur Antagonisierung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban ist verfügbar (siehe Fachinformation von Andexanet alfa).
Um die Resorption von Rivaroxaban bei Überdosierung zu vermindern, kann der Einsatz von Aktivkohle in Betracht gezogen werden.

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

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban beeinflussen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Tranexamsäure und keine Erfahrungen mit Aminokapronsäure und Aprotinin bei Patienten vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es gibt weder wissenschaftliche Gründe für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Gabe des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen
Beim Menschen wurde eine dosisabhängige Inhibition der Faktor Xa-Aktivität beobachtet. Die Prothrombinzeit (PT) wird von Rivaroxaban bei Verwendung von Neoplastin als Reagenz dosisabhängig und in enger Korrelation zur Plasmakonzentration (r = 0,98) beeinflusst. Andere Reagenzien können zu anderen Ergebnissen führen. Die Ablesung der PT muss in Sekunden erfolgen,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus Phase-III Einstein-DVT

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

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

Die Einstein-PE-Studie (siehe Tabelle 5), zeigte, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes gegenüber Enoxaparin/VKA nicht unterlegen war ($p = 0,0026$ (Test auf Nicht-Unterlegenheit); Hazard Ratio: 1,123 (0,749 - 1,684)).
Der prädefinierte therapeutische Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungen) wurde mit einer Hazard Ratio von 0,849 ((95 % KI: 0,633 – 1,139), nominaler p-Wert $p = 0,275$) gezeigt. Die INR-Werte waren im Durchschnitt 63 % der Zeit der mittleren Behandlungsdauer von 215 Tagen im therapeutischen Bereich bzw. 57 %, 62 % und 65 % der Zeit in den Gruppen mit 3-, 6- und 12-monatiger Behandlung. In der Enoxaparin/VKA Gruppe gab es in den gleich großen Tertilen keinen klaren Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) der Prüfzentren (Zeit im INR-Zielbereich von 2,0 – 3,0) und der Inzidenz von rezidivierenden VTE ($p = 0,082$ für die Interaktion). Im höchsten Tertil des jeweiligen Zentrums war die Hazard Ratio unter Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277 - 1,484).

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

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus Phase-III Einstein-PE

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

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich
b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA
* $p < 0,0026$ (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 2,0); Hazard Ratio: 1,123 (0,749 – 1,684)

Eine prädefinierte gepoolte Analyse der Ergebnisse aus den Einstein-DVT und –PE Studien wurde durchgeführt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus der gepoolten Analyse aus Phase-III Einstein-DVT und Einstein-PE

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

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich
b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA
* $p < 0,0001$ (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 1,75); Hazard Ratio: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

In der Einstein-Extension-Studie (siehe Tabelle 7) war Rivaroxaban hinsichtlich der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte dem Placebo überlegen. Beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) gab es im Vergleich zu Placebo eine nicht signifikant, numerisch höhere Inzidenzrate bei Patienten, die mit 20 mg Rivaroxaban einmal täglich behandelt wurden. Der sekundäre Sicherheitsendpunkt (schwere und nicht schwere klinisch relevante Blutungen) zeigte im Vergleich zu Placebo höhere Raten bei Patienten, die mit 20 mg Rivaroxaban einmal täglich behandelt wurden.

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

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

a) Rivaroxaban 20 mg einmal täglich

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

In der Einstein-Choice-Studie (siehe Tabelle 8) waren sowohl Rivaroxaban 20 mg als auch Rivaroxaban 10 mg hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts 100 mg Acetylsalicylsäure überlegen. Beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) ergaben sich für Patienten, die mit Rivaroxaban 20 mg oder 10 mg einmal täglich behandelt wurden, und Patienten, die 100 mg Acetylsalicylsäure erhielten, ähnliche Werte.

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus Phase-III Einstein-Choice

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

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

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

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

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

Zusätzlich zum Phase-III EINSTEIN-Programm wurde eine prospektive, nicht-interventionelle, offene Kohortenstudie (XALIA) mit zentraler Ergebnis-Adjudizierung durchgeführt, die rezidivierende VTE, schwere Blutungen und Tod einschloss. 5.142 Patienten mit akuter TVT wurden eingeschlossen, um die Langzeitsicherheit von Rivaroxaban im Vergleich zur Standard-Antikoagulationstherapie in der klinischen Praxis zu untersuchen. Für Rivaroxaban betrugen die Häufigkeiten von schweren Blutungen 0,7 %, rezidivierenden VTE 1,4 % und Gesamtmortalität 0,5 %. Es gab Unterschiede in den Ausgangscharakteristika der Patienten, wie Alter, Krebs und Nierenfunktionseinschränkung. Eine vorab spezifizierte, stratifizierte Propensity-Score-Analyse wurde durchgeführt, um die unterschiedlichen Ausgangscharakteristika zu adjustieren, dennoch können verbleibende Störfaktoren die Ergebnisse beeinflussen. Die adjustierten Hazard Ratios im Vergleich von Rivaroxaban und Standardtherapie waren für schwere Blutungen 0,77 (95 % KI 0,40 – 1,50), rezidivierende VTE 0,91 (95 % KI 0,54 – 1,54) und Gesamtmortalität 0,51 (95 % KI 0,24 – 1,07).
Diese Ergebnisse aus der klinischen Praxis stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil in dieser Indikation überein.

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

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

Kinder und Jugendliche
Die Xarelto-Starterpackung ist speziell auf die Behandlung von erwachsenen Patienten abgestimmt und für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten ungeeignet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Rivaroxaban wird schnell resorbiert. Die maximale Konzentration (C_{max}) wird 2 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht.
Rivaroxaban wird nahezu vollständig oral resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit der 2,5 mg und 10 mg Tablettenwirkstärke ist, unabhängig davon, ob im Nüchternzustand oder nach einer Mahlzeit eingenommen, hoch (80 - 100 %). Die Einnahme von Nahrung beeinflusst die AUC oder C_{max} von Rivaroxaban bei der 2,5 mg und 10 mg Dosis nicht.
Für die 20 mg-Tablette wurde im Nüchternzustand eine orale Bioverfügbarkeit von 66 % aufgrund der eingeschränkten Resorption beobachtet. Bei Einnahme von Rivaroxaban 20 mg-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit wurde ein Anstieg der mittleren AUC von 39 % im Vergleich zu einer Tabletteneinnahme im Nüchternzustand beobachtet, was auf eine fast vollständige Resorption und eine hohe orale Bioverfügbarkeit hinweist. Rivaroxaban 15 mg und 20 mg müssen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).
Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis 15 mg einmal täglich im Nüchternzustand annähernd linear. Rivaroxaban 10 mg-, 15 mg- und 20 mg-Tabletten zeigten nach einer Mahlzeit eine Dosisproportionalität. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei Ansteigen der Dosis.
Die Variabilität der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist moderat, mit einer inter-individuellen Variabilität (VK %) zwischen 30 % bis 40 %.
Die Resorption von Rivaroxaban hängt von der Lokalisation seiner Freisetzung im Gastrointestinaltrakt ab. Gegenüber der Tablettenform wurde über eine Verminderung der AUC um 29 % und der C_{max} um 56 % berichtet, wenn Rivaroxaban-Granulat im proximalen Dünndarm freigesetzt wird. Die Exposition vermindert sich weiter, wenn Rivaroxaban im distalen Dünndarm oder Colon ascendens freigesetzt wird. Daher sollte eine Anwendung von Rivaroxaban distal des

Magens vermieden werden, da dies zu einer verminderten Resorption und dementsprechend geringeren Rivaroxabanexposition führen kann.
Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) fiel im Fall der Anwendung von 20 mg Rivaroxaban oral als zerstoßene und mit Apfelmus vermischte Tablette bzw. nach Auflösen in Wasser und Gabe über eine Magensonde mit nachfolgender Flüssignahrung ähnlich aus wie nach Einnahme einer ganzen Tablette. Angesichts des vorhersagbaren, dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Rivaroxaban dürften die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Bioverfügbarkeit wahrscheinlich auch für niedrigere Dosen von Rivaroxaban gelten.

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

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

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

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

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

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

Leberfunktionsstörungen
Zirrhotische Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) zeigten nur geringfügige Veränderungen in der Pharmakokinetik von Rivaroxaban (durchschnittlich 1,2-fache Erhöhung der AUC von Rivaroxaban), annähernd vergleichbar mit der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe. Bei zirrhotischen Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) war die mittlere AUC von Rivaroxaban im Vergleich zu gesunden Probanden um das 2,3-fache deutlich erhöht. Die AUC von freiem Rivaroxaban war um das 2,6-fache erhöht. Die renale Elimination von Rivaroxaban bei diesen Patienten war, ähnlich wie bei Patienten mit einer

mittelschweren Nierenfunktionsstörung, vermindert. Es liegen keine Daten von Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung vor.
Die Inhibition der Faktor Xa-Aktivität bei Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung war im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 2,6 erhöht. Die Verlängerung der PT nahm in ähnlicher Weise um den Faktor 2,1 zu. Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung reagierten empfindlicher auf die Gabe von Rivaroxaban, was in einem steileren Anstieg im PK/PD Verhältnis zwischen Plasmakonzentration und PT resultiert.
Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Die Xarelto-Starterpackung ist speziell auf die Behandlung von erwachsenen Patienten abgestimmt und für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten ungeeignet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zu akuter Toxizität, Phototoxizität, Genotoxizität, kanzerogenen Potential und juveniler Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Die in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe beobachteten Auswirkungen waren hauptsächlich auf eine gesteigerte pharmakodynamische Aktivität von Rivaroxaban zurückzuführen. Bei Ratten wurden bei klinisch relevanten Expositionsraten erhöhte IgG und IgA Plasmakonzentrationen gesehen.
Bei Ratten konnten keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet

werden. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität, die mit der pharmakologischen Wirkung von Rivaroxaban (z.B. Blutungskomplikationen) in Zusammenhang steht. Bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen wurden embryofetale Toxizität (Postimplantationsverlust, verzögerte/beschleunigte Ossifikation, multiple helle Flecken in der Leber) und ein vermehrtes Auftreten von spontanen Fehlbildungen sowie Veränderungen der Plazenta beobachtet. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten wurde eine verminderte Lebensfähigkeit der Nachkommen bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Starterpackung für die ersten 4 Wochen der Behandlung:
Wallet mit 49 Filmtabletten in PP/Aluminiumfolie-Blisterpackungen:
42 Filmtabletten zu15 mg und 7 Filmtabletten zu 20 mg

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zerkleinern von Tabletten
Rivaroxaban-Tabletten können zerstoßen und in 50 ml Wasser suspendiert über eine nasogastrale Sonde oder eine Magensonde verabreicht werden, nachdem die korrekte Lage im Magen überprüft wurde. Anschließend ist die Sonde mit Wasser zu spülen. Da die Resorption von Rivaroxaban vom Ort der Wirkstofffreisetzung abhängt, ist die Anwendung von Rivaroxaban distal des Magens zu vermeiden, da dies zu einer verminderten Resorption und dadurch zu einer geringeren

Wirkstoffexposition führen kann. Unmittelbar nach Verabreichung einer zerstoßenen 15 mg oder 20 mg Rivaroxaban-Tablette sollte eine enterale Nahrungsgabe erfolgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/040

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Weißes Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

Häufigkeit der Gabe:

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

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 2,6 kg und weniger als 30 kg sollte ausschließlich die Suspension zum Einnehmen angewendet werden. Xarelto-Tabletten dürfen nicht zerteilt werden, und es dürfen keine Xarelto-Tabletten mit geringerer Stärke verwendet werden, um Dosen für Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg zu erhalten.
Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg kann Xarelto einmal täglich als Suspension zum Einnehmen oder als 15 mg oder 20 mg Tablette verabreicht werden.

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

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

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

Dem Arzneimittel liegt eine Gebrauchsanweisung bei.

Behandlungsbeginn

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

- *Pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren*
  Die Behandlung pädiatrischer Patienten im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren sollte nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Dosierung von Xarelto richtet sich nach dem Körpergewicht (siehe Tabelle 1).

Dauer der Behandlung

- *Alle Kinder, außer Kinder unter 2 Jahren mit katheterbedingter Thrombose*
  Die Behandlung sollte über mindestens 3 Monate erfolgen. Die Behandlung kann auf bis zu 12 Monate ausgedehnt werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Es liegen keine Daten zu Kindern vor, die eine Dosisreduktion nach 6-monatiger Behandlung unterstützen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer über 3 Monate hinaus fortgesetzten Therapie sollte individuell beurteilt werden, wobei das Risiko für eine rezidivierende Thrombose gegen das potenzielle Blutungsrisiko abzuwägen ist.

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

Versäumte Dosen

- *Dosierungsschema mit einmal täglicher Gabe*
  Wenn eine Dosis bei einmal täglicher Einnahme vergessen wurde, sollte diese sobald wie möglich eingenommen werden, nachdem dies bemerkt wurde, jedoch nur am selben Tag. Ist dies nicht möglich, sollte der Patient die Dosis auslassen und mit der nächsten Dosis wie verschrieben fortfahren. Der Patient darf keine doppelte Dosis einnehmen, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

- *Dosierungsschema mit zweimal täglicher Gabe*
  Wenn eine Morgendosis bei zweimal täglicher Einnahme vergessen wurde, sollte diese sobald wie möglich eingenommen werden, nachdem dies bemerkt wurde. Die Dosis kann zusammen mit der Abenddosis eingenommen werden. Eine versäumte Abenddosis kann nur am selben Abend nachgeholt werden, der Patient darf am nächsten Morgen nicht die doppelte Menge einnehmen.

- *Dosierungsschema mit dreimal täglicher Gabe*
  Bei dreimal täglicher Einnahme sollte einfach zum nächsten vorgesehen Zeitpunkt mit dem dreimal täglichen Dosierungsschema mit ca. 8-stündigen Abständen fortgesetzt werden, ohne die versäumte Dosis nachzuholen.

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

Umstellung von parenteral verabreichten Antikoagulanzien auf Xarelto
Bei Patienten, die aktuell ein parenterales Antikoagulans verabreicht bekommen, ist mit Xarelto 0 bis 2 Stunden vor dem Zeitpunkt der nächsten geplanten Verabreichung des parenteralen Arzneimittels (z.B. niedermolekulare Heparine) oder zum Zeitpunkt des Absetzens eines kontinuierlich verabreichten parenteralen Arzneimittels (z.B. intravenös verabreichtes unfraktioniertes Heparin) zu beginnen.

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

Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Xarelto
Die VKA-Behandlung sollte beendet und die Xarelto-Therapie begonnen werden, sobald die *International Normalised Ratio* (INR) ≤ 2,5 ist.
Wenn Patienten von VKAs auf Xarelto umgestellt werden, werden die INR-Werte nach der Einnahme von Xarelto fälschlicherweise erhöht sein. Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Xarelto nicht aussagekräftig und sollte deshalb nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Umstellung von Xarelto auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Xarelto auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Xarelto zu einer erhöhten INR beitragen kann.
Kinder, die von Xarelto auf VKA umgestellt werden, müssen die Einnahme von Xarelto bis 48 Stunden nach der ersten Dosis des VKA fortsetzen. Nach zweitägiger gleichzeitiger Anwendung sollte vor der nächsten vorgesehenen Xarelto-Dosis eine INR-Messung erfolgen. Es wird geraten, die gleichzeitige Anwendung von Xarelto und dem VKA fortzusetzen, bis die INR ≥ 2,0 ist. Sobald Xarelto abgesetzt ist, kann eine zuverlässige INR-Bestimmung erfolgen, wenn die letzte Einnahme 24 Stunden zurückliegt (siehe oben und Abschnitt 4.5).

<u>Besondere Patientengruppen</u>
Nierenfunktionsstörungen
- Kinder ab 1 Jahr mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate 50 - 80 ml/min/1,73 m^2): Gemäß den Daten zu Erwachsenen und begrenzten Daten zu Kindern und Jugendlichen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
- Kinder ab 1 Jahr mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m^2): Die Anwendung von Xarelto wird nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).
- Kinder unter 1 Jahr: Die Nierenfunktion sollte nur anhand des Serumkreatinins bestimmt werden. Die Anwendung von Xarelto bei Kindern unter 1 Jahr mit Serumkreatininwerten über dem 97,5. Perzentil (siehe Tabelle 2) wird nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

Geschlecht
Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

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

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

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

Die Suspension zum Einnehmen kann über eine nasogastrale Sonde ode eine Magensonde verabreicht werden (siehe Abschnitte 5.2 und 6.6).
Unmittelbar nach jeder Dosis sollte eine übliche Portion Flüssigkeit eingenommen werden. Diese übliche Portion kann auch das zum Füttern vorgesehene Flüssigkeitsvolumen umfassen.
Falls der Patient die Dosis sofort wieder ausspuckt oder sich innerhalb von 30 Minuten nach Dosisgabe erbricht, sollte eine neue Dosis gegeben werden. Erbricht sich der Patient jedoch mehr als 30 Minuten nach der Einnahme, sollte die Dosis nicht erneut verabreicht und die nächste Dosis wie vorgesehen eingenommen werden.

Wenn die Suspension zum Einnehmen nicht sofort verfügbar ist und Dosen von 15 mg oder 20 mg Rivaroxaban verschrieben wurden, können diese durch Zerstoßen der 15 mg oder 20 mg Tablette und anschließendes Mischen mit Wasser oder Apfelmus unmittelbar vor der Anwendung hergestellt und dann eingenommen werden (siehe Abschnitte 5.2 und 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

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

Akute, klinisch relevante Blutungen.

Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein.

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Dosierung von Rivaroxaban kann in den folgenden Patientenpopulationen nicht zuverlässig bestimmt werden und wurde nicht untersucht. Das Arzneimittel wird daher nicht empfohlen bei Kindern unter 6 Monaten, die:
- nach weniger als 37 Schwangerschaftswochen geboren wurden oder
- ein Körpergewicht von weniger als 2,6 kg aufweisen oder
- seit weniger als 10 Tagen oral ernährt werden.

<u>Blutungsrisiko</u>
Wie bei anderen Antikoagulanzien sollten Patienten, die Xarelto einnehmen, sorgfältig auf Blutungsanzeichen beobachtet werden. Bei Fällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird empfohlen, es mit Vorsicht einzusetzen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.9).

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

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

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

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

Nierenfunktionsstörungen
Bei Kindern ab 1 Jahr mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m^2) wird die Anwendung von Xarelto nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen.
Bei Kindern unter 1 Jahr mit Serumkreatininwerten über dem 97,5. Perzentil wird die Anwendung von Xarelto nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen.

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

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

Weitere Risikofaktoren für Blutungen
Wie andere Antithrombotika, wird auch Rivaroxaban nicht bei Patienten empfohlen, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wie z.B. bei:
- angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen
- nicht eingestellter arterieller Hypertonie
- anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ohne aktive Ulzeration, die möglicherweise zu Blutungskomplikationen führen können (z.B. entzündliche Darmerkrankung, Ösophagitis, Gastritis und gastro-ösophageale Refluxkrankheit)
- vaskulärer Retinopathie
- Bronchiektasien oder pulmonaler Blutung in der Anamnese

Patienten mit Krebs
Bei Patienten mit maligner Erkrankung kann gleichzeitig ein erhöhtes Blutungs- und Thromboserisiko bestehen. Der individuelle Nutzen einer antithrombotischen Behandlung sollte bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung in Abhängigkeit von Tumorlokalisation, antineoplastischer Therapie und

Stadium der Erkrankung gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Tumore im Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt wurden mit einem erhöhten Blutungsrisiko während einer Rivaroxaban-Therapie in Verbindung gebracht.
Bei Patienten mit malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko ist die Anwendung von Rivaroxaban kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit künstlichen Herzklappen
Rivaroxaban sollte nicht zur Thromboprophylaxe bei Patienten angewendet werden, bei denen kürzlich eine Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) durchgeführt wurde. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto wurden bei Patienten mit künstlichen Herzklappen nicht untersucht; daher liegen keine Daten vor, die eine angemessene antikoagulatorische Wirkung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe belegen. Die Behandlung mit Xarelto wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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

Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen
Xarelto wird nicht empfohlen als Alternative zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder Lumbalpunktion
Bei der Anwendung von neuroaxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal/Epiduralpunktion können bei Patienten, die mit Antikoagulanzien zur Prävention thromboembolischer Komplikationen behandelt werden, epidurale oder spinale Hämatome, die zu langfristiger oder dauerhafter Lähmung führen, auftreten. Dieses Risiko kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder der gleichzeitigen Anwendung von anderen, auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln erhöht sein. Das Risiko kann auch bei traumatischer oder wiederholter Spinal/Epiduralpunktion erhöht sein. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z.B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuroaxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die mit Antikoagulanzien behandelt werden sollen oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzien erhalten, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen. Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Xarelto in diesen Situationen.
Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuronaler (epidural/spinal) Anästhesie oder Lumbalpunktion verbunden ist, zu reduzieren, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Die Anlage oder Entfernung eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sind am besten durchzuführen, wenn die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird. Der exakte Zeitpunkt, wann bei jedem Patienten eine möglichst geringe antikoagulatorische Wirkung erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt und sollte gegen die Dringlichkeit des diagnostischen Verfahrens abgewogen werden.
Es liegen keine Daten zum Zeitpunkt der Anlage oder Entfernung eines neuroaxialen Katheters bei Kindern unter Xarelto vor. In diesen Fällen ist Rivaroxaban abzusetzen und ein kurz wirksames parenterales Antikoagulans in Erwägung zu ziehen.

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

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

Informationen über sonstige Bestandteile
Xarelto Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1,8 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml Suspension zum Einnehmen. Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken. Eine Zunahme des Bilirubingehalts im Blut nach Verdrängung von Albumin kann einen Neugeborenenikterus verstärken und zu einem Kernikterus (nicht-konjugierte Bilirubinablagerungen im Hirngewebe) führen.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Milliliter, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Erythromycin (500 mg dreimal täglich), ein moderater Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einem 1,3-fachen Anstieg der mittleren AUC und C_{max} von Rivaroxaban. Die Wechselwirkung mit Erythromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein.

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung führte Erythromycin (500 mg dreimal täglich) im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion zu einem 1,8-fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,6-fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung induzierte Erythromycin gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion einen 2,0-fachen Anstieg der mittleren AUC und einen 1,6-fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Der Effekt von Erythromycin ist additiv zu dem der Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

SSRI/SNRI
Wie bei anderen Antikoagulanzien kann bei gleichzeitiger Anwendung mit SSRI oder SNRI ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen, da für SSRI und SNRI eine Wirkung auf Thrombozyten beschrieben wurde. Bei gleichzeitiger Anwendung im klinischen Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurden in allen Behandlungsgruppen numerisch höhere Raten schwerer oder nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen beobachtet.

Warfarin
Eine Umstellung von Patienten vom Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) auf Rivaroxaban (20 mg) oder von Rivaroxaban (20 mg) auf Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) erhöhte die Prothrombin-Zeit/INR (Neoplastin) supraadditiv (individuelle INR-Werte von bis zu 12 wurden beobachtet), während die Wirkungen auf aPTT, die Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und das endogene Thrombinpotential additiv waren.
Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban während der Umstellungszeit erwünscht ist, können die Anti-Faktor-Xa-Aktivität, PiCT und Heptest verwendet werden, da diese Tests durch Warfarin nicht beeinträchtigt werden. Am vierten Tag nach der letzten Warfarindosis wiesen alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban nach.
Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin während der Umstellungszeit

erwünscht ist, kann die INR-Messung zum Zeitpunkt C_{trough} von Rivaroxaban verwendet werden (24 Stunden nach vorheriger Einnahme von Rivaroxaban), da dieser Test zu diesem Zeitpunkt nur geringfügig durch Rivaroxaban beeinträchtigt wird.
Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Sicherheit von Rivaroxaban wurde in dreizehn pivotalen Phase-III-Studien untersucht (siehe Tabelle 3).

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

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

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

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden
** Aus der VOYAGER PAD-Studie

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten unter Rivaroxaban waren Blutungen (Tabelle 4) (siehe auch Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten). Bei

den Blutungen, die am häufigsten gemeldet wurden, handelte es sich um Epistaxis (4,5 %) und Blutungen im Gastrointestinaltrakt (3,8 %).

Tabelle 4: Ereignisraten für Blutungen* und Anämie bei Patienten, die in den abgeschlossenen Phase-III-Studien mit Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Rivaroxaban behandelt wurden

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

* Bei allen Rivaroxaban-Studien wurden sämtliche Blutungsereignisse gesammelt, berichtet und adjudiziert.
** In der COMPASS-Studie wurde eine geringe Anämie-Inzidenz beobachtet, da ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt wurde.
*** Es wurde ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt.
# Aus der VOYAGER PAD-Studie

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Häufigkeiten der von erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichteten Nebenwirkungen mit Xarelto sind in Tabelle 5 nach Systemorganklassen (gemäß MedDRA) und nach Häufigkeit zusammengefasst.

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

Tabelle 5: Alle Nebenwirkungen, die bei erwachsenen Patienten in den Phase-III-Studien oder bei Anwendung nach der Markteinführung* sowie bei pädiatrischen Patienten in zwei Phase-II-Studien und zwei Phase-III-Studien berichtet wurden

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter)	Thrombozytose (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl)[A], Thrombozytopenie			
Erkrankungen des Immunsystems				
	Allergische Reaktion, allergische Dermatitis, Angioödem und allergisches Ödem		Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel, Kopfschmerzen	Zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope			
Augenerkrankungen				
Augeneinblutungen (einschl. Bindehaut-einblutung)				
Herzerkrankungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatome				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis, Hämoptyse			Eosinophile Pneumonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung[A], Durchfall, Erbrechen[A]	Trockener Mund			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	Leberfunktionsstörung, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut[A], Anstieg der GGT[A]	Gelbsucht, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten[A]	Hämarthros	Blutung in einen Muskel		Kompartment-syndrom als Folge von Blutungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie[B]), Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-Anstieg im Blut, Harnstoff-Anstieg im Blut)				Nierenversagen/ akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion, ausgelöst durch eine Blutung, Antikoagulan-zien-assoziierte Nephropathie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fieber[A], periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie)	Sich unwohl fühlen (inkl. Unpässlichkeit)	Lokale Ödeme[A]		
Untersuchungen				
	Anstieg von LDH[A], Anstieg von Lipase[A], Anstieg von Amylase[A]			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion[A]		Vaskuläres Pseudoaneurysma[C]		

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven

Die Beurteilung der Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen stützt sich auf die Sicherheitsdaten von drei offenen, aktiv kontrollierten Studien (zwei Studien der Phase II und eine Studie der Phase III) mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren. Die Sicherheitsergebnisse in den verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen waren im Allgemeinen zwischen Rivaroxaban und dem Vergleichspräparat ähnlich. Insgesamt war das Sicherheitsprofil der 412 mit Rivaroxaban behandelten Kinder und Jugendlichen ähnlich dem bei Erwachsenen und in den verschiedenen Altersgruppen vergleichbar, auch wenn die Aussagekraft dieser Bewertung aufgrund der geringen Patientenzahl begrenzt ist.

Bei Kindern und Jugendlichen wurden Kopfschmerzen (sehr häufig, 16,7 %), Fieber (sehr häufig,

11,7 %), Epistaxis (sehr häufig, 11,2 %), Erbrechen (sehr häufig, 10,7 %), Tachykardie (häufig, 1,5 %), Anstieg von Bilirubin (häufig, 1,5 %) und Anstieg von konjugiertem Bilirubin (gelegentlich, 0,7 %) häufiger als bei Erwachsenen berichtet. Ähnlich wie bei Erwachsenen wurde Menorrhagie bei 6,6 % (häufig) der weiblichen Jugendlichen nach der Menarche beobachtet. Die nach der Markteinführung bei Erwachsenen beobachtete Thrombozytopenie trat in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen häufig (4,6 %) auf. Die von pädiatrischen Patienten berichteten Nebenwirkungen waren überwiegend leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Maßnahmen bei Blutungen
Beim Auftreten einer Blutungskomplikation bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten sollte die nächste Einnahme von Rivaroxaban verschoben oder die Therapie, soweit erforderlich, abgebrochen werden. Rivaroxaban hat bei Erwachsenen eine Halbwertszeit von etwa 5 bis 13 Stunden. Die anhand von populationspharmakokinetischen Modellen geschätzte Halbwertszeit bei Kindern ist kürzer (siehe Abschnitt 5.2). Die Maßnahmen sollten individuell an den Schweregrad und den Blutungsort angepasst werden. Eine angemessene symptomatische Behandlung wie etwa eine mechanische Kompression (z.B. bei schwerer Epistaxis), chirurgische Hämostase mit Verfahren zur Blutungskontrolle, Flüssigkeitsersatz und Kreislaufunterstützung, Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrat oder gefrorenes Frischplasma, abhängig von einhergehender Anämie oder Koagulopathie) oder Thrombozytenkonzentrat könnte bei Bedarf angewendet werden.
Wenn eine Blutung durch die o.g. Maßnahmen nicht beherrscht werden kann, sollte eines der folgenden Prozedere erwogen werden: Gabe eines spezifischen Prokoagulans, wie z.B. ein Prothrombin Komplex Konzentrat (PPSB), ein aktiviertes Prothrombin-Komplex-Konzentrat (aPCC) oder ein rekombinanter Faktor VIIa (r-FVIIa). Zurzeit liegen jedoch nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung dieser Arzneimittel bei mit Rivaroxaban behandelten Erwachsenen und Kindern vor (siehe Abschnitt 5.1).

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban beeinflussen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Tranexamsäure und keine Erfahrungen mit Aminokapronsäure und Aprotinin bei Erwachsenen vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieser Wirkstoffe bei Kindern vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es gibt weder wissenschaftliche Gründe für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Gabe des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Kinder und Jugendliche
PT (Neoplastin-Reagenz), aPTT und (kalibrierte und quantitative) Anti-Faktor-Xa-Tests zeigen bei Kindern eine enge Korrelation mit der Plasmakonzentration. Die Korrelation zwischen Anti-Xa- und Plasmakonzentration ist linear mit einer Steigung von ca. 1. Es können individuelle Abweichungen

mit höheren oder niedrigeren Anti-Xa-Werten im Verhältnis zu den entsprechenden Plasmakonzentrationen vorkommen. Während der klinischen Behandlung mit Rivaroxaban ist eine routinemäßige Überwachung der Gerinnungsparameter nicht notwendig. Sofern klinisch angezeigt, können die Rivaroxaban-Konzentrationen jedoch mittels kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa-Tests in µg/l ermittelt werden (siehe Tabelle 8 in Abschnitt 5.2 für Bereiche der beobachteten Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban bei Kindern). Wenn der Anti-Xa-Test zur Quantifizierung der Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban bei Kindern angewendet wird, muss die untere Nachweisgrenze berücksichtigt werden. Es ist kein Grenzwert für die Wirksamkeit oder Sicherheitsereignisse bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung von VTE und Prophylaxe von deren Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen

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

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

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

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

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

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war eine symptomatische rezidivierende VTE. Primärer Sicherheitsendpunkt war die Kombination aus schweren Blutungen und nicht schweren klinisch relevanten Blutungen. Alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden zentral durch eine unabhängige Kommission begutachtet, die hinsichtlich der zugeordneten Behandlung verblindet war. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse sind nachfolgend in den Tabellen 6 und 7 aufgeführt.

Bei 4 von 335 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und 5 von 165 Patienten in der Vergleichsgruppe kam es zu rezidivierenden VTE. Der zusammengesetzte Endpunkt aus schweren Blutungen und nicht schweren klinisch relevanten Blutungen wurde von 10 der 329 (3 %) mit Rivaroxaban behandelten

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

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse am Ende der Hauptbehandlungsphase

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

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

Tabelle 7: Sicherheitsergebnisse am Ende der Hauptbehandlungsphase

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

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

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

Thromboseprophylaxe bei pädiatrischen Patienten mit congenitaler Herzerkrankung nach einer Fontan-Operation
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban zur Thromboseprophylaxe wurde bei 110 pädiatrischen Patienten mit congenitaler Herzerkrankung, welche sich innerhalb von 4 Monaten vor Teilnahmebeginn einer Fontan-Operation unterzogen hatten, in einer prospektiven, offenen, 2-

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die folgenden Angaben stützen sich auf die Daten von Erwachsenen.
Rivaroxaban wird schnell resorbiert. Die maximale Konzentration (C_{max}) wird 2 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht.
Rivaroxaban wird nahezu vollständig oral resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit der 2,5 mg und 10 mg Tablettenwirkstärke ist, unabhängig davon, ob im Nüchternzustand oder nach einer Mahlzeit eingenommen, hoch (80 - 100 %).
Für die 20 mg-Tablette wurde im Nüchternzustand eine orale Bioverfügbarkeit von 66 % aufgrund der eingeschränkten Resorption beobachtet. Bei Einnahme von Rivaroxaban 20 mg-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit wurde ein Anstieg der mittleren AUC von 39 % im Vergleich zu einer Tabletteneinnahme im Nüchternzustand beobachtet, was auf eine fast vollständige Resorption und eine hohe orale Bioverfügbarkeit hinweist.
Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis 15 mg einmal täglich im Nüchternzustand annähernd linear. Rivaroxaban 10 mg, 15 mg und 20 mg-Tabletten zeigten nach einer Mahlzeit eine Dosisproportionalität. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei Ansteigen der Dosis.
Für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurde die Bioäquivalenz zur zugelassenen Tablette für die Dosis von 10 mg im Nüchternzustand und die Dosis von 20 mg im gesättigten Zustand nachgewiesen.
Die Variabilität der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist moderat, mit einer inter-individuellen Variabilität (VK %) zwischen 30 % bis 40 %.
Die Resorption von Rivaroxaban hängt von der Lokalisation seiner Freisetzung im Gastrointestinaltrakt ab. Gegenüber der Tablettenform wurde über eine Verminderung der AUC um 29 % und der C_{max} um 56 % berichtet, wenn Rivaroxaban-Granulat im proximalen Dünndarm freigesetzt wird. Die Exposition vermindert sich weiter, wenn Rivaroxaban im distalen Dünndarm oder Colon ascendens freigesetzt wird. Daher sollte eine Anwendung von Rivaroxaban distal des

Magens vermieden werden, da dies zu einer verminderten Resorption und dementsprechend geringeren Rivaroxabanexposition führen kann.
Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) fiel im Fall der Anwendung von 20 mg Rivaroxaban oral als zerstoßene und mit Apfelmus vermischte Tablette bzw. nach Auflösen in Wasser und Gabe über eine Magensonde mit nachfolgender Flüssignahrung ähnlich aus wie nach Einnahme einer ganzen Tablette. Angesichts des vorhersagbaren, dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Rivaroxaban dürften die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Bioverfügbarkeit wahrscheinlich auch für niedrigere Dosen von Rivaroxaban gelten.

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Stoffwechseldaten speziell zu Kindern vor. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zur intravenösen Verabreichung von Rivaroxaban bei Kindern vor. Die anhand von

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

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Erwachsenen zeigten zirrhotische Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) nur geringfügige Veränderungen in der Pharmakokinetik von Rivaroxaban (durchschnittlich 1,2-fache Erhöhung der AUC von Rivaroxaban), annähernd vergleichbar mit der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe. Bei zirrhotischen Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) war die mittlere AUC von Rivaroxaban im Vergleich zu gesunden Probanden um das 2,3-fache deutlich erhöht. Die AUC von freiem Rivaroxaban war um das 2,6-fache erhöht. Die renale Elimination von Rivaroxaban bei diesen Patienten war, ähnlich wie bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung, vermindert. Es liegen keine Daten von Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung vor.

Die Inhibition der Faktor Xa-Aktivität bei Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung war im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 2,6 erhöht. Die Verlängerung der PT nahm in ähnlicher Weise um den Faktor 2,1 zu. Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung reagierten empfindlicher auf die Gabe von Rivaroxaban, was in einem steileren Anstieg im PK/PD Verhältnis zwischen Plasmakonzentration und PT resultiert.

Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen

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

Bei Erwachsenen steigt die Rivaroxaban Exposition in Korrelation zum Ausmaß der Nierenfunktionsstörung, gemessen mittels Kreatinin-Clearance, an. Bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min), mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min) und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) waren die Rivaroxaban Plasmaspiegel (AUC) um den Faktor 1,4, 1,5 bzw. 1,6 erhöht. Die jeweiligen Anstiege der pharmakodynamischen Effekte waren deutlicher ausgeprägt. Bei Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung war die Inhibition der Faktor Xa-Aktivität im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 1,5, 1,9 bzw. 2,0 erhöht. Die Verlängerung der PT war ähnlich erhöht, nämlich um den Faktor 1,3, 2,2 bzw. 2,4. Es liegen keine Daten von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vor.

Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist anzunehmen, dass Rivaroxaban nicht dialysierbar ist.

Geschlecht

Bei Erwachsenen gab es keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei männlichen und weiblichen Patienten. Eine exploratorische Analyse zeigte keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rivaroxaban-Exposition zwischen männlichen und weiblichen Kindern.

Unterschiedliche Gewichtskategorien

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

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

Pharmakokinetische Daten bei Patienten
Für pädiatrische Patienten mit akuten VTE, die eine körpergewichtsabhängige Dosis Rivaroxaban erhielten, die zu einer ähnlichen Exposition wie bei erwachsenen Patienten mit TVT unter einer Dosis von 20 mg einmal täglich führte, sind die geometrischen Mittelwerte der Konzentrationen (90%-Intervall) zu Probennahmezeitpunkten, deren Abstand in etwa den Tal- und Spitzenkonzentrationen im Verlauf des Dosierungsintervalls entsprach, in Tabelle 8 zusammengefasst.

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

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

o.d. = einmal täglich, b.i.d. = zweimal täglich, t.i.d. dreimal täglich, n. b. = nicht berechnet
Werte unter der Nachweisgrenze wurden bei der statistischen Berechnung mit dem halben Wert der Nachweisgrenze berücksichtigt (Nachweisgrenze = 0,5 µg/l).

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zu akuter Toxizität, Phototoxizität, Genotoxizität, kanzerogenem Potential und juveniler Toxizität lassen die präklinischen

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

- 1 Adapter für Flaschen und blaue Spritzen
- 1 Wasserspritze zu 50 ml mit 1 ml-Markierungen

oder

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Suspension
Vor der Verabreichung muss das Granulat mit nicht-kohlensäurehaltigem Wasser zu einer homogenen Suspension suspendiert werden, um eine Endkonzentration von 1 mg pro ml zu erreichen.
Die zu verwendende Wassermenge ist:
- 50 ml für die Flasche mit 2,625 g Granulat (51,7 mg Rivaroxaban), was nach derRekonstitution ein Gesamtvolumen von 51,7 ml ergibt.
- 100 ml für die Flasche mit 5,25 g Granulat (103,4 mg Rivaroxaban), was nach der Rekonstitution ein Gesamtvolumen von 103,4 ml ergibt.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/050-051

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Deutschland

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italien

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Deutschland

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird vor der Markteinführung für alle Ärzte, die Xarelto voraussichtlich verschreiben/anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung stellen. Das Schulungsmaterial soll das Bewusstsein für das potenzielle Blutungsrisiko während einer Behandlung mit Xarelto erhöhen und eine Anleitung zum Umgang mit diesem Risiko geben. Das Schulungsmaterial für Ärzte soll Folgendes enthalten:

- Die Fachinformation
- Leitfaden für den verschreibenden Arzt
- Patientenausweise [Text ist in Annex III enthalten]
- Patientenausweise (Xarelto Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) [Text ist in Annex III enthalten]

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

Der Leitfaden für den verschreibenden Arzt soll die folgenden wichtigsten Sicherheitshinweise enthalten:

- Detaillierte Angaben zu Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko
- Empfehlungen zur Dosisreduzierung bei Risikopatienten
- Hinweise zur Umstellung von oder auf Rivaroxaban Behandlung
- Die Erfordernis, die 15 mg bzw. 20 mg Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen
- Vorgehensweise bei Überdosierung
- Einsatz von Blutgerinnungstests und deren Interpretation
- Aufforderung, alle Patienten bezüglich der folgenden Punkte zu instruieren:
    - Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist.
    - Die Bedeutung der Compliance
    - Die Erfordernis, die 15 mg bzw. 20 mg Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen
    - Die Notwendigkeit, den Patientenausweis, der in jeder Packung enthalten ist, zu jeder Zeit bei sich zu tragen
    - Die Notwendigkeit, vor jeglicher Operation oder invasivem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Rivaroxaban hinzuweisen.
- Dass alle Eltern/Betreuungspersonen von pädiatrischen Patienten und alle pädiatrischen Patienten, denen Xarelto Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verabreicht werden soll, über Folgendes aufgeklärt werden sollen:
    - Rekonstitution und Dosierung der Suspension zum Einnehmen

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

Um die korrekte Rekonstitution und Handhabung von Xarelto Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu gewährleisten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Schulungsvideo für Gesundheitsdienstleister und Pflegepersonal elektronisch auf Unternehmenswebseiten zur Verfügung stellen (gemäß den Anforderungen des jeweiligen Landes). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen versendet Benachrichtigungen an potenzielle Verschreibende gemäß dem mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbarten

Kommunikationsplan. Diese enthalten Angaben zum Ort des Schulungsvideos, zur Notwendigkeit der Schulung und zur Dokumentation der Schulung.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 2,5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 2,5 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
20 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
98 Filmtabletten
168 Filmtabletten
196 Filmtabletten
10 x 1 Filmtabletten
100 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/025	14 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/026	28 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/027	56 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/028	60 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/029	98 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/030	168 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/031	196 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/032	10 x 1 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/033	100 x 1 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/035	30 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/041	20 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/047	14 Filmtabletten	(PVC/PVDC/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 2,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX) FÜR 2,5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 2,5 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 100 (10 Packungen mit 10 x 1) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/034 100 Filmtabletten (10 x 10 x 1) (Bündelpackung) (PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 2,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX) FÜR 2,5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 2,5 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 x 1 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/034 100 Filmtabletten (10 x 10 x 1) (Bündelpackung) (PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 2,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN (10 x 1 TABLETTEN) FÜR 2,5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 2,5 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG MIT 10 TABLETTEN FÜR 2,5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 2,5 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG MIT 14 TABLETTEN FÜR 2,5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 2,5 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

Symbol: Sonne
Symbol: Mond

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND ETIKETT FÜR HDPE-FLASCHE FÜR 2,5 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 2,5 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/046 100 Filmtabletten (HDPE-Flasche)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig. (nur auf dem Flaschenetikett, nicht auf dem Umkarton)

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 2,5 mg (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)
SN (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)
NN (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 10 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 10 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Filmtabletten
10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
98 Filmtabletten
10 x 1 Filmtabletten
100 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/001	5 Filmtabletten	(PVC/PVDC/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/002	10 Filmtabletten	(PVC/PVDC/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/003	30 Filmtabletten	(PVC/PVDC/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/004	100 x 1 Filmtabletten	(PVC/PVDC/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/005	5 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/006	10 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/007	30 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/008	100 x 1 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/009	10 x 1Filmtabletten	(PVC/PVDC/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/010	10 x 1Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/042	14 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/043	28 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/044	98 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX) FÜR 10 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 10 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 100 (10 Packungen zu je 10 x 1) Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/022 100 Filmtabletten (10 x 10 x 1) (Bündelpackung) (PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX) FÜR 10 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 10 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 x 1 Filmtabletten.
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/022 100 Filmtabletten (10 x 10 x 1) (Bündelpackung) (PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG MIT 10 TABLETTEN FÜR 10 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 10 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG MIT 14 TABLETTEN FÜR 10 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 10 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND ETIKETT FÜR HDPE-FLASCHE FÜR 10 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 10 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/045 100 Filmtabletten (HDPE-Flasche)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig. (nur auf dem Flaschenetikett, nicht auf dem Umkarton)

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 10 mg (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)
SN (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)
NN (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT FÜR 15 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 15 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 15 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
42 Filmtabletten
98 Filmtabletten
10 x 1 Filmtabletten
100 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE

BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/011	14 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/012	28 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/013	42 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/014	98 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/015	10 x 1 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/016	100 x 1 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/038	10 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/048	14 Filmtabletten	(PVC/PVDC/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX) FÜR 15 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 15 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 15 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 100 (10 Packungen zu je 10 x 1) Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/023 100 Filmtabletten (10 x 10 x 1) (Bündelpackung) (PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX) FÜR 15 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 15 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 15 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 x 1 Filmtabletten.
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/023 100 Filmtabletten (10 x 10 x 1) (Bündelpackung) (PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN (10 X 1 TABLETTEN) FÜR 15 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 15 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG MIT 14 TABLETTEN FÜR 15 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 15 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG MIT 10 TABLETTEN FÜR 15 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 15 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND ETIKETT FÜR HDPE-FLASCHE FÜR 15 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 15 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 15 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/036 100 Filmtabletten (HDPE Flasche)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig. (nur auf dem Flaschenetikett, nicht auf dem Umkarton)

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 15 mg (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)
SN (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)
NN (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT FÜR 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 20 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
98 Filmtabletten
10 x 1 Filmtabletten
100 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/017	14 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/018	28 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/019	98 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/020	10 x 1 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/021	100 x 1 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/039	10 Filmtabletten	(PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/049	14 Filmtabletten	(PVC/PVDC/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX) FÜR 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 20 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 100 (10 Packungen zu je 10 x 1) Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/024 100 Filmtabletten (10 x 10 x 1) (Bündelpackung) (PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX) FÜR 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 20 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 x 1 Filmtabletten.
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/024 100 Filmtabletten (10 x 10 x 1) (Bündelpackung) (PP/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN (10 X 1 TABLETTEN) FÜR 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 20 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG MIT 14 TABLETTEN FÜR 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 20 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG MIT 10 TABLETTEN FÜR 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 20 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND ETIKETT FÜR HDPE-FLASCHE FÜR 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 20 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/037 100 Filmtabletten (HDPE Flasche)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig. (nur auf dem Flaschenetikett, nicht auf dem Umkarton)

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 20 mg (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)
SN (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)
NN (nur auf der Faltschachtel, nicht auf dem Flaschenetikett)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE STARTERPACKUNG (42 FILMTABLETTEN 15 MG UND 7 FILMTABLETTEN 20 MG) (MIT BLUE-BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede rote Filmtablette für Woche 1, 2 und 3 enthält 15 mg Rivaroxaban.
Jede braun-rote Filmtablette für Woche 4 enthält 20 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Jede Packung mit 49 Filmtabletten enthält:
42 Filmtabletten mit je 15 mg Rivaroxaban
7 Filmtabletten mit je 20 mg Rivaroxaban

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

Starterpackung

Diese Starterpackung ist nur für die ersten 4 Wochen der Behandlung bestimmt.

DOSIERUNG
Tag 1 bis 21: Eine 15 mg Tablette zweimal täglich (eine 15 mg Tablette morgens und eine abends) zusammen mit einer Mahlzeit.
Ab Tag 22: Eine 20 mg Tablette einmal täglich (jeden Tag zur selben Tageszeit einnehmen) zusammen mit einer Mahlzeit.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/040 42 Filmtabletten mit je 15 mg Rivaroxaban und 7 Filmtabletten mit je 20 mg Rivaroxaban (Starterpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

WALLET FÜR DIE STARTERPACKUNG (42 FILMTABLETTEN 15 MG UND 7 FILMTABLETTEN 20 MG) (OHNE BLUE-BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
Filmtabletten
Rivaroxaban

2. WIRKSTOFF(E)

Jede rote Filmtablette für Woche 1, 2 und 3 enthält 15 mg Rivaroxaban.
Jede braun-rote Filmtablette für Woche 4 enthält 20 mg Rivaroxaban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Jede Packung mit 49 Filmtabletten enthält:
42 Filmtabletten mit je 15 mg Rivaroxaban
7 Filmtabletten mit je 20 mg Rivaroxaban

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

Starterpackung

Diese Starterpackung ist nur für die ersten 4 Wochen der Behandlung bestimmt.

Rückseite und Vorderseite

DOSIERUNG und DOSIERUNGSSCHEMA:
Tag 1 bis 21: Eine 15 mg Tablette zweimal täglich (eine 15 mg Tablette morgens und eine abends) zusammen mit einer Mahlzeit.
Ab Tag 22: Eine 20 mg Tablette einmal täglich (jeden Tag zur selben Tageszeit einnehmen) zusammen mit einer Mahlzeit.

Behandlungsbeginn Xarelto 15 mg zweimal täglich erste 3 Wochen
Fortsetzung der Behandlung Xarelto 20 mg einmal täglich ab Woche 4 Suchen Sie Ihren Arzt auf, um die Fortsetzung der Behandlung sicherzustellen.
Die Tabletten sind mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Xarelto 15 mg
Beginn der Behandlung

15 mg
zweimal täglich
Startdatum
WOCHE 1, WOCHE 2, WOCHE 3
TAG 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

Symbol: Sonne
Symbol: Mond

Wechsel der Dosierung
Xarelto 20 mg
20 mg
einmal täglich
jeden Tag zur selben Tageszeit einnehmen
Datum Dosierungswechsel
WOCHE 4
TAG 22 TAG 23 TAG 24 TAG 25 TAG 26 TAG 27 TAG 28

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/040 42 Filmtabletten mit je 15 mg Rivaroxaban und 7 Filmtabletten mit je 20 mg Rivaroxaban (Starterpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen,wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR DIE STARTERPACKUNG IM WALLET (42 FILMTABLETTEN 15 MG UND 7 FILMTABLETTEN 20 MG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 15 mg Tabletten
Xarelto 20 mg Tabletten
Rivaroxaban

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer (Logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE GLASFLASCHE 100 ML (GRANULAT) (MIT BLUE-BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Rivaroxaban
Für Kinder mit einem Gewicht unter 4 kg

2. WIRKSTOFF(E)

Das Granulat enthält 19,69 mg Rivaroxaban pro Gramm.
Die Glasflasche enthält 51,7 mg Rivaroxaban.
Nach der Rekonstitution enthält die Suspension zum Einnehmen 1 mg Rivaroxaban pro ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Die Flasche enthält 2,625 g Granulat, zur Resuspension in 50 ml Wasser.

1 Flasche mit Granulat
1 Wasserspritze 50 ml
2 blaue Spritzen 1 ml
1 Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Bitten Sie Ihren Apotheker oder Arzt die Verschreibungsinformationen auszufüllen:
Körpergewicht des Kindes: kg
Dosis für das Kind: ml
Diese Dosis ist dem Kind dreimal täglich zu verabreichen.

Nach der Zubereitung mindestens 60 Sekunden lang schütteln.
Vor jeder Anwendung mindestens 10 Sekunden lang schütteln.

Zum Einnehmen. Nur nach Rekonstitution.
Vor der Anwendung die Packungsbeilage und die Gebrauchsanweisung lesen.

51,7 mg Rivaroxaban in 51,7 ml Gesamtvolumen (nach der Rekonstitution mit 50 ml Wasser)

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Rekonstitution ist die Suspension 14 Tage haltbar.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 ºC lagern. Nicht einfrieren. Die zubereitete Suspension aufrecht stehend lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/050

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 1 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT FÜR DIE GLASFLASCHE 100 ML (GRANULAT) (OHNE BLUE-BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Rivaroxaban

Für Kinder mit einem Gewicht unter 4 kg.

2. WIRKSTOFF(E)

Das Granulat enthält 19,69 mg Rivaroxaban pro Gramm.
Die Glasflasche enthält 51,7 mg Rivaroxaban.
Nach der Rekonstitution enthält die Suspension zum Einnehmen 1 mg Rivaroxaban pro ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
2,625 g Granulat zur Resuspension in 50 ml Wasser.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nach der Zubereitung mindestens 60 Sekunden lang schütteln.
Vor jeder Anwendung mindestens 10 Sekunden lang schütteln.

Zum Einnehmen. Nur nach Rekonstitution.
Vor der Anwendung die Packungsbeilage und die Gebrauchsanweisung lesen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verfalldatum (= Datum der Zubereitung + 14 Tage):

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 ºC lagern. Nicht einfrieren. Die zubereitete Suspension aufrecht stehend lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/050

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON FÜR DIE GLASFLASCHE 250 ML (GRANULAT) (MIT BLUE-BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Rivaroxaban
Für Kinder mit einem Gewicht ab 4 kg.

2. WIRKSTOFF(E)

Das Granulat enthält 19,69 mg Rivaroxaban pro Gramm.
Die Glasflasche enthält 103,4 mg Rivaroxaban.
Nach der Rekonstitution enthält die Suspension zum Einnehmen 1 mg Rivaroxaban pro ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Die Flasche enthält 5,25 g Granulat zur Resuspension in 100 ml Wasser.

1 Flasche mit Granulat
1 Wasserspritze 100 ml
2 blaue Spritzen 5 ml
2 blaue Spritzen 10 ml
1 Adapter

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Bitten Sie Ihren Apotheker oder Arzt die Verschreibungsinformationen auszufüllen:
Körpergewicht des Kindes: kg
Dosis für das Kind: ml
Häufigkeit der Gabe an das Kind (bitte ankreuzen):
□ einmal täglich
□ zweimal täglich
□ dreimal täglich

Nach der Zubereitung mindestens 60 Sekunden lang schütteln.
Vor jeder Anwendung mindestens 10 Sekunden lang schütteln.

Zum Einnehmen. Nur nach Rekonstitution.

Vor der Anwendung die Packungsbeilage und die Gebrauchsanweisung lesen.

103,4 mg Rivaroxaban in 103,4 ml Gesamtvolumen (nach der Rekonstitution mit 100 ml Wasser)

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Rekonstitution ist die Suspension 14 Tage haltbar.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 ºC lagern. Nicht einfrieren. Die zubereitete Suspension aufrecht stehend lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/051

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xarelto 1 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT FÜR DIE GLASFLASCHE 250 ML (GRANULAT) (OHNE BLUE-BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Rivaroxaban

Für Kinder mit einem Gewicht ab 4 kg

2. WIRKSTOFF(E)

Das Granulat enthält 19,69 mg Rivaroxaban pro Gramm.
Die Glasflasche enthält 103,4 mg Rivaroxaban.
Nach der Rekonstitution enthält die Suspension zum Einnehmen 1 mg Rivaroxaban pro ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
5,25 g Granulat zur Resuspension in 100 ml Wasser.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nach der Zubereitung mindestens 60 Sekunden lang schütteln.
Vor jeder Anwendung mindestens 10 Sekunden lang schütteln.

Zum Einnehmen. Nur nach Rekonstitution.
Vor der Anwendung die Packungsbeilage und die Gebrauchsanweisung lesen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verfalldatum (= Datum der Zubereitung + 14 Tage):

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 ºC lagern. Nicht einfrieren. Nach Rekonstitution aufrecht stehend lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/051

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PATIENTENAUSWEIS
[Xarelto 2,5 mg/ 10 mg/ 10 mg/ 20 mg Filmtabletten und Starterpackung]

Patientenausweis
Bayer (logo)

Xarelto 2,5 mg (Kästchen zum Ankreuzen, wenn dies die verschriebene Dosis ist)
Xarelto 10 mg (Kästchen zum Ankreuzen, wenn dies die verschriebene Dosis ist)
Xarelto 15 mg (Kästchen zum Ankreuzen, wenn dies die verschriebene Dosis ist)
Xarelto 20 mg (Kästchen zum Ankreuzen, wenn dies die verschriebene Dosis ist)

♦ Tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich
♦ Zeigen Sie diesen Ausweis jedem Arzt oder Zahnarzt vor der Behandlung

Ich stehe unter einer blutgerinnungshemmenden Behandlung mit Xarelto (Rivaroxaban).
Name:
Anschrift:
Geburtsdatum:
Gewicht:
Andere Medikamente / Erkrankungen:

Bitte verständigen Sie im Notfall:
Name des Arztes:
Telefonnummer des Arztes:
Arztstempel:

Bitte verständigen Sie auch:
Name:
Telefonnummer:
Beziehung:

Information für den Arzt oder Apotheker:
♦ Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Xarelto nicht aussagekräftig und sollte deshalb nicht angewendet werden.

Was sollte ich über Xarelto wissen?
♦ Xarelto verdünnt das Blut und schützt Sie so vor der Bildung gefährlicher Blutgerinnsel.
♦ Xarelto muss genau nach Anleitung Ihres Arztes eingenommen werden. Um einen optimalen Schutz vor Blutgerinnseln zu gewährleisten, **lassen Sie niemals eine Dosis aus.**
♦ Sie dürfen Xarelto nicht absetzen, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben, da sich das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln bei Ihnen erhöhen könnte.
♦ Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker über jedes andere Arzneimittel, welches Sie zurzeit einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen einzunehmen, bevor Sie mit der Einnahme von Xarelto beginnen.
♦ Informieren Sie Ihren Arzt vor jeglicher Operation oder invasivem Verfahren darüber, dass Sie Xarelto einnehmen.

Wann sollte ich meinen Arzt oder Apotheker um Rat fragen?
Bei der Einnahme eines Blutgerinnungshemmers wie Xarelto ist es wichtig, mit den möglichen Nebenwirkungen vertraut zu sein. Eine Blutung ist die am häufigsten auftretende Nebenwirkung. Beginnen Sie nicht mit der Einnahme von Xarelto, wenn Sie wissen, dass bei Ihnen ein Blutungsrisiko besteht. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt darüber. Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen folgende Anzeichen oder Symptome für eine Blutung bestehen:
♦ Schmerzen
♦ Schwellung oder Unwohlsein
♦ Kopfschmerzen, Schwindel oder Schwäche

♦ Ungewöhnliche blaue Flecken, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, lang anhaltende oder sehr starke Blutungen aus Schnittwunden
♦ Eine Monatsblutung oder vaginale Blutung, die stärker ist als üblich
♦ Blut in Ihrem Urin, der dadurch rötlich oder braun aussehen kann, rot oder schwarz gefärbter Stuhl
♦ Abhusten von Blut oder blutiges bzw. kaffeesatzartiges Erbrechen

Wie nehme ich Xarelto ein?
♦ Für einen optimalen Schutz
- kann Xarelto 2,5 mg unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden
- kann Xarelto 10 mg unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden
- muss Xarelto 15 mg zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden
- muss Xarelto 20 mg zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden

PATIENTENAUSWEIS
[Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen]

Patientenausweis
Bayer (logo)

Xarelto 1 mg/ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Informationen für Betreuungspersonen/ Patienten:
♦ Tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich
♦ Zeigen Sie diesen Ausweis jedem Arzt oder Zahnarzt vor der Behandlung des Patienten

[QR-code], [Webadresse]
Schauen Sie sich das Schulungsvideo an das zeigt, wie die Suspension zum Einnehmen hergestellt und angewendet wird.

Der Patient, der unter einer blutgerinnungshemmenden Behandlung mit Xarelto (Rivaroxaban) steht:
Name:
Anschrift:
Geburtsdatum:
Gewicht:
Andere Medikamente / Erkrankungen:

Bitte verständigen Sie im Notfall:
Name des Arztes:
Telefonnummer des Arztes:
Arztstempel:

Bitte verständigen Sie auch:
Name:
Telefonnummer:
Beziehung:

Information für den Arzt oder Apotheker:
♦ Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Xarelto nicht aussagekräftig und sollte deshalb nicht angewendet werden.

Was sollte ich über Xarelto wissen?
♦ Xarelto verdünnt das Blut und schützt so vor der Bildung gefährlicher Blutgerinnsel.
♦ Xarelto muss genau nach Anleitung des Arztes eingenommen werden. Um einen optimalen Schutz vor Blutgerinnseln zu gewährleisten, **lassen Sie niemals eine Dosis aus.**
♦ Sie dürfen die Gabe / Einnahme von Xarelto nicht abbrechen, ohne vorher mit dem behandelnden Arzt gesprochen zu haben, da sich das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln erhöhen könnte.
♦ Informieren Sie den Arzt oder Apotheker über jedes andere Arzneimittel, welches das Kind bzw. Sie zurzeit einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen einzunehmen, vor Beginn der Einnahme von Xarelto.
♦ Informieren Sie den behandelnden Arzt vor jeglicher Operation oder invasivem Verfahren darüber, dass das Kind Xarelto einnimmt/ Sie Xarelto einnehmen.

Wann sollte ich einen Arzt oder Apotheker um Rat fragen?
Bei der Einnahme eines Blutgerinnungshemmers wie Xarelto ist es wichtig, mit den möglichen Nebenwirkungen vertraut zu sein. Eine Blutung ist die am häufigsten auftretende Nebenwirkung. Beginnen Sie nicht mit der Gabe/ Einnahme von Xarelto, wenn Sie wissen, dass bei dem Kind/ Ihnen ein Blutungsrisiko besteht. Sprechen Sie zuerst mit dem behandelnden Arzt darüber. Informieren Sie

sofort einen Arzt oder Apotheker, wenn bei dem Kind/ Ihnen folgende Anzeichen oder Symptome für eine Blutung bestehen:
♦ Schmerzen
♦ Schwellung oder Unwohlsein
♦ Kopfschmerzen, Schwindel oder Schwäche
♦ Ungewöhnliche blaue Flecken, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, lang anhaltende oder sehr starke Blutungen aus Schnittwunden
♦ Eine Monatsblutung oder vaginale Blutung, die stärker ist als üblich
♦ Blut im Urin, der dadurch rötlich oder braun aussehen kann, rot oder schwarz gefärbter Stuhl
♦ Abhusten von Blut oder blutiges bzw. kaffeesatzartiges Erbrechen

Wie gebe ich dem Kind Xarelto / wie nehme ich Xarelto ein?
♦ Für einen optimalen Schutz muss Xarelto 1 mg/ml beim Füttern (Muttermilch oder Formulanahrung) oder zusammen mit einer Mahlzeit gegeben/ eingenommen werden
Die Suspension kann über eine nasogastrale Sonde oder eine Magensonde verabreicht werden.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Xarelto 2,5 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xarelto und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xarelto beachten?
3. Wie ist Xarelto einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xarelto aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xarelto und wofür wird es angewendet?

Sie bekommen Xarelto,
- weil bei Ihnen ein akutes Koronarsyndrom (eine Gruppe von Erkrankungen, die Herzinfarkt und instabile Angina pectoris, eine schwere Form von Brustschmerzen, umfasst) festgestellt wurde und sich bei Blutuntersuchungen ein Anstieg bestimmter herzspezifischer Laborwerte gezeigt hat.
  Xarelto verringert bei Erwachsenen das Risiko eines weiteren Herzinfarkts bzw. verringert das Risiko, aufgrund einer Erkrankung am Herzen oder der Blutgefäße zu sterben.
  Ihnen wird nicht nur Xarelto gegeben. Ihr Arzt wird Ihnen zusätzlich eines der folgenden Arzneimittel verschreiben:
  - Acetylsalicylsäure oder
  - Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel oder Ticlopidin.

  oder

- weil bei Ihnen ein hohes Risiko für Blutgerinnsel aufgrund einer koronaren Herzerkrankung oder peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, die Symptome hervorruft, festgestellt wurde.
  Xarelto verringert bei Erwachsenen das Risiko für Blutgerinnsel (atherothrombotische Ereignisse).
  Ihnen wird nicht nur Xarelto gegeben. Ihr Arzt wird Ihnen zusätzlich Acetylsalicylsäure verschreiben.
  In manchen Fällen, wenn Sie Xarelto nach einem Eingriff zur Öffnung einer verengten oder verschlossenen Beinarterie zur Wiederherstellung der Durchblutung erhalten, kann Ihr Arzt Ihnen auch die kurzzeitige Einnahme von Clopidogrel zusätzlich zu Acetylsalicylsäure verschreiben.

Xarelto enthält den Wirkstoff Rivaroxaban und gehört zu einer Arzneimittelgruppe, die antithrombotische Mittel genannt wird. Es wirkt durch Hemmung eines Blutgerinnungsfaktors (Faktor Xa), wodurch die Neigung des Blutes zur Bildung von Blutgerinnseln verringert wird.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xarelto beachten?

Xarelto darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Rivaroxaban oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie sehr stark bluten
- wenn Sie eine Erkrankung oder ein Leiden an einem Organ haben, die das Risiko einer schweren Blutung erhöhen (z.B. ein Magengeschwür, eine Verletzung oder eine Blutung im Gehirn, einen kürzlich zurückliegenden operativen Eingriff am Gehirn oder den Augen)
- wenn Sie Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin); außer bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten
- wenn Sie ein akutes Koronarsyndrom haben und früher bereits eine Blutung oder ein Blutgerinnsel in Ihrem Gehirn (Schlaganfall) hatten
- wenn Sie eine koronare Herzerkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit haben und früher bereits eine Blutung im Gehirn (Schlaganfall) hatten oder wenn eine Verstopfung der kleinen Arterien, die Blut in tiefliegende Gehirnregionen transportieren (lakunärer Schlaganfall), vorlag oder wenn Sie im vergangenen Monat ein Blutgerinnsel im Gehirn (ischämischer, nicht lakunärer Schlaganfall) hatten
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht
- während der Schwangerschaft und in der Stillzeit

Nehmen Sie Xarelto nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xarelto einnehmen.
Xarelto sollte nicht in Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die die Blutgerinnung verringern, wie z.B. Prasugrel oder Ticagrelor. Ausgenommen hiervon sind Acetylsalicylsäure und Clopidogrel/Ticlopidin.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Xarelto ist erforderlich,
- wenn bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wie es der Fall sein kann z.B. bei:
  - schweren Nierenerkrankungen, da Ihre Nierenfunktion die Menge des Arzneimittels, die in Ihrem Körper wirkt, beeinflussen kann
  - wenn Sie andere Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten (siehe Abschnitt „Einnahme von Xarelto zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
  - Blutgerinnungsstörungen
  - sehr hohem Blutdruck, der durch medizinische Behandlung nicht kontrolliert wird
  - Erkrankungen Ihres Magens oder Darms, die zu Blutungen führen können, z.B. Entzündung des Darms oder Magens oder Entzündung des Ösophagus (Speiseröhre) z.B. aufgrund von gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (Erkrankung, bei der Magensäure

aufwärts in die Speiseröhre gelangt) oder Tumoren, die sich im Magen oder Darm oder im Genitaltrakt oder den Harnwegen befinden
    - einem Problem mit den Blutgefäßen an Ihrem Augenhintergrund (Retinopathie)
    - einer Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie) sowie bei früheren Lungenblutungen
    - wenn Sie älter als 75 Jahre sind
    - wenn Sie weniger als 60 kg wiegen
    - wenn Sie Durchblutungsstörungen des Herzmuskels (koronare Herzerkrankung) mit schwerer Herzschwäche, die Sie beeinträchtigt (schwere symptomatische Herzinsuffizienz) haben
- wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss.

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Xarelto einnehmen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen
- ist es sehr wichtig, Xarelto vor und nach der Operation genau zu den Zeiten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind.
- Wenn bei Ihrer Operation ein Katheter oder eine rückenmarksnahe Injektion angewendet wird (z.B. für eine Epidural- oder Spinalanästhesie oder zur Schmerzminderung):
    - ist es sehr wichtig, Xarelto vor und nach der Injektion oder dem Entfernen des Katheters genau zu den Zeitpunkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind
    - informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn bei Ihnen nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung auftreten, weil dann eine unverzügliche Behandlung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche
Xarelto 2,5 mg Tabletten werden **für Personen unter 18 Jahren nicht empfohlen.** Es gibt nicht genügend Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Einnahme von Xarelto zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

- **Bei Einnahme von**
    - bestimmten Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), es sei denn, sie werden nur auf der Haut angewendet
    - Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung des Cushing-Syndroms, bei dem der Körper zuviel Cortisol bildet)
    - bestimmten Arzneimitteln gegen bakterielle Infektionen (z.B. Clarithromycin, Erythromycin)
    - bestimmten anti-viralen Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z.B. Ritonavir)
    - anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z.B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol, Prasugrel und Ticagrelor [siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“])
    - entzündungs- und schmerzhemmenden Arzneimitteln (z.B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
    - Dronedaron, einem Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
    - bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI])

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Xarelto darüber, weil die Wirkung von Xarelto dadurch verstärkt werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.
Falls Ihr Arzt der Meinung ist, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko besteht, an Magen- oder Darmgeschwüren zu erkranken, kann er auch mit einer vorbeugenden Behandlung gegen Geschwüre beginnen.

- **Bei Einnahme von**
  - bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
  - Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), einem pflanzlichen Mittel gegen Depression
  - Rifampicin, einem Antibiotikum

  Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Xarelto darüber, weil die Wirkung von Xarelto dadurch vermindert werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Xarelto behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Sie dürfen Xarelto nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, wenden Sie während der Behandlung mit Xarelto ein zuverlässiges Verhütungsmittel an. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Xarelto kann Schwindel (häufige Nebenwirkung) oder Ohnmacht (gelegentliche Nebenwirkung) verursachen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sie sollten weder Fahrzeuge führen, Fahrrad fahren noch Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie von diesen Beschwerden betroffen sind.

Xarelto enthält Lactose und Natrium
Bitte nehmen Sie Xarelto erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Xarelto einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen
Die empfohlene Dosis ist eine 2,5 mg-Tablette zweimal am Tag. Nehmen Sie Xarelto jeden Tag zur gleichen Zeit ein (z.B. eine Tablette am Morgen und eine am Abend). Dieses Arzneimittel kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über andere Möglichkeiten der Einnahme von Xarelto. Die Tablette kann unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus vermischt werden.
Falls nötig, kann Ihr Arzt Ihnen die zerstoßene Xarelto-Tablette auch über eine Magensonde verabreichen.

Ihnen wird nicht nur Xarelto gegeben.
Ihr Arzt wird Ihnen zusätzlich Acetylsalicylsäure verschreiben.

Wenn Sie Xarelto nach einem akuten Koronarsyndrom erhalten, kann Ihr Arzt Ihnen zusätzlich Clopidogrel oder Ticlopidin verschreiben.
Wenn Sie Xarelto nach einem Eingriff zur Öffnung einer verengten oder verschlossenen Beinarterie zur Wiederherstellung der Durchblutung erhalten, kann Ihr Arzt Ihnen auch die kurzzeitige Einnahme von Clopidogrel zusätzlich zu Acetylsalicylsäure verschreiben.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Sie jeweils einnehmen müssen (normalerweise zwischen 75 bis 100 mg Acetylsalicylsäure täglich oder eine Tagesdosis von 75 bis 100 mg Acetylsalicylsäure plus eine Tagesdosis von entweder 75 mg Clopidogrel oder eine übliche Tagesdosis Ticlopidin).

Wann ist mit Xarelto zu beginnen
Die Behandlung mit Xarelto nach einem akuten Koronarsyndrom sollte so schnell wie möglich nach der Stabilisierung des akuten Koronarsyndroms erfolgen, frühestens aber 24 Stunden nach Einweisung in ein Krankenhaus und zu dem Zeitpunkt, an dem eine Therapie mit parenteral (über eine Injektion) gegebenen Antikoagulanzien üblicherweise abgesetzt wird.
Wenn bei Ihnen eine koronare Herzerkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit festgestellt wurde, wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie mit der Behandlung mit Xarelto beginnen können.
Ihr Arzt entscheidet darüber, wie lange Sie die Behandlung fortführen sollen.

Wenn Sie eine größere Menge von Xarelto eingenommen haben, als Sie sollten
Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie zu viele Xarelto Tabletten eingenommen haben. Die Einnahme von zu viel Xarelto erhöht das Blutungsrisiko.

Wenn Sie die Einnahme von Xarelto vergessen haben
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie vergessen haben, eine Dosis einzunehmen, nehmen Sie die nächste Dosis zum normalen Zeitpunkt ein.

Wenn Sie die Einnahme von Xarelto abbrechen
Nehmen Sie Xarelto regelmäßig und solange ein, wie Ihr Arzt Ihnen das Arzneimittel verschreibt.

Beenden Sie die Einnahme von Xarelto nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt. Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen, kann dies bei Ihnen das Risiko erhöhen, erneut einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden oder dies kann bei Ihnen das Risiko erhöhen, aufgrund einer Erkrankung am Herzen oder der Blutgefäße zu sterben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe, die die Bildung von Blutgerinnseln verringern, kann Xarelto eine Blutung verursachen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Sehr starke Blutungen können zu einem plötzlichen Abfall des Blutdrucks (Schock) führen. In einigen Fällen kann es sein, dass die Blutung nicht sichtbar ist.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
- **Anzeichen einer Blutung**
  - Blutungen in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (Symptome können Kopfschmerzen, einseitige Schwäche, Erbrechen, Krampfanfälle, vermindertes

Bewusstsein und Nackensteifigkeit sein.
Dies ist ein schwerer medizinischer Notfall. Suchen Sie sofort einen Arzt auf!)
- lang anhaltende oder sehr starke Blutung
- außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie enger überwacht werden müssen oder ob die Behandlung geändert werden muss.

- **Anzeichen einer schweren Hautreaktion**
  - sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse).
  - eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, Auffälligkeiten des Blutbilds und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom).

  Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen).

- **Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion**
  - Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken; Nesselausschlag und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks.

  Das Auftreten von schweren allergischen Reaktionen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Verminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen, was eine blasse Haut und Schwächegefühl oder Atemlosigkeit verursachen kann
- Magen- oder Darmblutungen, Blutungen im Urogenitalbereich (einschließlich Blut im Urin und starke Monatsblutung), Nasenbluten, Zahnfleischbluten
- Blutung in ein Auge (einschließlich Blutung in die Bindehaut)
- Blutung in ein Gewebe oder eine Körperhöhle (Blutergüsse, blaue Flecken)
- Bluthusten
- Blutungen aus oder unter der Haut
- Blutung nach einer Operation
- Sickern von Blut oder Sekret aus der Operationswunde
- Schwellung von Gliedmaßen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Nierenfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Fieber
- Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- niedriger Blutdruck (Symptome können Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen sein)
- verminderte Leistungsfähigkeit (Schwäche, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautausschlag, Hautjucken
- Bluttests können erhöhte Werte für einige Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutung in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (siehe oben, „Anzeichen einer Blutung“)
- Blutung in ein Gelenk, was zu Schmerzen und Schwellungen führt
- Thrombozytopenie (zu geringe Anzahl an Blutplättchen; Blutplättchen sind Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)
- allergische Reaktionen, einschließlich allergischer Hautreaktionen

- Leberfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Bluttests können erhöhte Werte für Bilirubin, einige Enzyme der Bauchspeicheldrüse oder Leber sowie der Anzahl an Blutplättchen zeigen
- Ohnmacht
- Unwohlsein
- erhöhte Herzfrequenz
- Mundtrockenheit
- Nesselsucht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutung in einen Muskel
- Cholestase (verminderter Gallenfluss), Hepatitis einschließlich hepatozelluläre Schädigung (Leberentzündung einschließlich Leberschädigung)
- Gelbfärbung von Haut und Auge (Gelbsucht)
- örtlich begrenzte Schwellungen
- als Komplikation einer Herzuntersuchung, bei der ein Katheter in Ihre Beinarterie eingesetzt wurde, kann es zu einer Ansammlung von Blut (Hämatom) in der Leistengegend kommen (Pseudoaneurysma)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- Ansammlung von eosinophilen Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die eine Entzündung in der Lunge verursachen (eosinophile Pneumonie).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie)
- erhöhter Druck in den Bein- oder Armmuskeln nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Empfindungsstörungen, Gefühllosigkeit oder Lähmung führt (Kompartmentsyndrom nach einer Blutung)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xarelto aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder der Flasche nach "verwendbar bis" und jeder Blisterpackung nach "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zerstoßene Tabletten
Zerstoßene Tabletten sind in Wasser und in Apfelmus bis zu 4 Stunden haltbar.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xarelto enthält
- Der Wirkstoff ist Rivaroxaban. Jede Tablette enthält 2,5 mg Rivaroxaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose (2910), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Siehe Abschnitt 2 „Xarelto enthält Lactose und Natrium“.
  Filmtablettenüberzug: Macrogol (3350), Hypromellose (2910), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172).

Wie Xarelto aussieht und Inhalt der Packung
Xarelto 2,5 mg-Filmtabletten sind hellgelb, rund, bikonvex und mit dem BAYER-Kreuz auf einer Seite und mit "2.5" und einem Dreieck auf der anderen Seite gekennzeichnet.
Sie sind
- in Blisterpackungen in Umkartons mit 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 oder 196 Filmtabletten oder
- in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 x 1 oder 100 x 1 Filmtabletten oder
- in Bündelpackungen von 10 Umkartons, die jeweils 10 x 1 Filmtabletten enthalten, oder
- in Flaschen mit 100 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Der Hersteller kann anhand der Chargennummer, die auf der Seitenlasche der Faltschachtel und auf jedem Blister bzw. jeder Flasche aufgedruckt ist, bestimmt werden:

- Wenn die ersten zwei Buchstaben **BX** sind, ist der Hersteller:
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Deutschland

- Wenn die ersten zwei Buchstaben **IT** sind, ist der Hersteller:
  Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Italien

- Wenn die ersten zwei Buchstaben **BT** sind, ist der Hersteller:
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Xarelto 10 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xarelto und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xarelto beachten?
3. Wie ist Xarelto einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xarelto aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xarelto und wofür wird es angewendet?

Xarelto enthält den Wirkstoff Rivaroxaban und wird bei Erwachsenen verwendet:
- um die Bildung von Blutgerinnseln in den Venen nach einer Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation zu verhindern. Ihr Arzt hat Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben, da nach einer Operation ein erhöhtes Risiko der Bildung von Blutgerinnseln für Sie besteht.
- zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge (Lungenembolie) sowie um die erneute Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Beine und/oder Lunge zu verhindern.

Xarelto gehört zu einer Arzneimittelgruppe, die antithrombotische Mittel genannt wird. Es wirkt durch Hemmung eines Blutgerinnungsfaktors (Faktor Xa), wodurch die Neigung des Blutes zur Bildung von Blutgerinnseln verringert wird.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xarelto beachten?

Xarelto darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Rivaroxaban oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie sehr stark bluten
- wenn Sie eine Erkrankung oder ein Leiden an einem Organ haben, die das Risiko einer schweren Blutung erhöhen (z.B. ein Magengeschwür, eine Verletzung oder eine Blutung im Gehirn, einen kürzlich zurückliegenden operativen Eingriff am Gehirn oder den Augen)
- wenn Sie Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin); außer bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht
- während der Schwangerschaft und in der Stillzeit

Nehmen Sie Xarelto nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xarelto einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Xarelto ist erforderlich,
- wenn bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wie es der Fall sein kann z.B. bei:
  - mittelschweren bis schweren Nierenerkrankungen, da Ihre Nierenfunktion die Menge des Arzneimittels, die in Ihrem Körper wirkt, beeinflussen kann
  - wenn Sie andere Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten (siehe Abschnitt „Einnahme von Xarelto zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
  - Blutgerinnungsstörungen
  - sehr hohem Blutdruck, der durch medizinische Behandlung nicht kontrolliert wird
  - Erkrankungen Ihres Magens oder Darms, die zu Blutungen führen können, z.B. Entzündung des Darms oder Magens oder Entzündung des Ösophagus (Speiseröhre) z.B. aufgrund von gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (Erkrankung, bei der Magensäure aufwärts in die Speiseröhre gelangt) oder Tumoren, die sich im Magen oder Darm oder im Genitaltrakt oder den Harnwegen befinden
  - einem Problem mit den Blutgefäßen an Ihrem Augenhintergrund (Retinopathie)
  - einer Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie) sowie bei früheren Lungenblutungen
- wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen.

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Xarelto einnehmen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen
- ist es sehr wichtig, Xarelto vor und nach der Operation genau zu den Zeiten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind.
- Wenn bei Ihrer Operation ein Katheter oder eine rückenmarksnahe Injektion angewendet wird (z.B. für eine Epidural- oder Spinalanästhesie oder zur Schmerzminderung):
  - ist es sehr wichtig, Xarelto genau zu den Zeitpunkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind
  - informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn bei Ihnen nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung auftreten, weil dann eine unverzügliche Behandlung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche
Xarelto 10 mg Tabletten werden **für Personen unter 18 Jahren nicht empfohlen.** Es gibt nicht genügend Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Einnahme von Xarelto zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

- **Bei Einnahme von**
  - bestimmten Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), es sei denn, sie werden nur auf der Haut angewendet
  - Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung des Cushing-Syndroms, bei dem der Körper zuviel Cortisol bildet)
  - bestimmten Arzneimitteln gegen bakterielle Infektionen (z.B. Clarithromycin, Erythromycin)
  - bestimmten anti-viralen Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z.B. Ritonavir)
  - anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z.B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol)
  - entzündungs- und schmerzhemmenden Arzneimitteln (z.B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
  - Dronedaron, einem Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
  - bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI])

  Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Xarelto darüber, weil die Wirkung von Xarelto dadurch verstärkt werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.
  Falls Ihr Arzt der Meinung ist, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko besteht, an Magen- oder Darmgeschwüren zu erkranken, kann er auch mit einer vorbeugenden Behandlung gegen Geschwüre beginnen.

- **Bei Einnahme von**
  - bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
  - Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*, einem pflanzlichen Mittel gegen Depression
  - Rifampicin, einem Antibiotikum

  Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Xarelto darüber, weil die Wirkung von Xarelto dadurch vermindert werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Xarelto behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Sie dürfen Xarelto nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, wenden Sie während der Behandlung mit Xarelto ein zuverlässiges Verhütungsmittel an. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Xarelto kann Schwindel (häufige Nebenwirkung) oder Ohnmacht (gelegentliche Nebenwirkung) verursachen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sie sollten weder Fahrzeuge führen, Fahrrad fahren noch Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie von diesen Beschwerden betroffen sind.

Xarelto enthält Lactose und Natrium
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Xarelto einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen

- Um die Bildung von Blutgerinnseln in den Venen nach einer Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation zu verhindern:
  Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Xarelto 10 mg einmal am Tag.

- Zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine und Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Lunge sowie zur Verhinderung der erneuten Bildung von Blutgerinnseln:
  Nach einer mindestens 6-monatigen Behandlung gegen Blutgerinnsel beträgt die empfohlene Dosis entweder eine 10 mg-Tablette einmal täglich oder eine 20 mg-Tablette einmal täglich. Ihr Arzt hat Ihnen Xarelto 10 mg einmal täglich verschrieben.

Schlucken Sie die Tablette vorzugsweise mit Wasser.
Xarelto kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über andere Möglichkeiten der Einnahme von Xarelto. Die Tablette kann unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus vermischt werden.
Falls nötig, kann Ihr Arzt Ihnen die zerstoßene Xarelto-Tablette auch über eine Magensonde verabreichen.

Wann ist Xarelto einzunehmen
Nehmen Sie die Tablette täglich ein, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen. Versuchen Sie, die Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen, damit Sie keine Einnahme vergessen.
Ihr Arzt entscheidet darüber, wie lange Sie die Behandlung fortführen sollen.

Um die Bildung von Blutgerinnseln in den Venen nach einer Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation zu verhindern:
Nehmen Sie die erste Tablette 6 – 10 Stunden nach der Operation ein.
Nach einer größeren Hüftoperation nehmen Sie die Tabletten gewöhnlich 5 Wochen lang ein.
Nach einer größeren Knieoperation nehmen Sie die Tabletten gewöhnlich 2 Wochen lang ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Xarelto eingenommen haben, als Sie sollten
Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie zu viele Xarelto Tabletten eingenommen haben. Die Einnahme von zu viel Xarelto erhöht das Blutungsrisiko.

Wenn Sie die Einnahme von Xarelto vergessen haben
Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie die Dosis nach sobald Sie daran denken. Nehmen Sie die nächste Tablette am folgenden Tag ein und fahren Sie dann mit der normalen Einnahme von einer Tablette einmal täglich fort.
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Xarelto abbrechen
Beenden Sie die Einnahme von Xarelto nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt, da Xarelto die Entstehung einer schwerwiegenden Erkrankung verhindern kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe, die die Bildung von Blutgerinnseln verringern, kann Xarelto eine Blutung verursachen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Sehr starke Blutungen können zu einem plötzlichen Abfall des Blutdrucks (Schock) führen. In einigen Fällen kann es sein, dass die Blutung nicht sichtbar ist.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Anzeichen einer Blutung**
  - Blutungen in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (Symptome können Kopfschmerzen, einseitige Schwäche, Erbrechen, Krampfanfälle, vermindertes Bewusstsein und Nackensteifigkeit sein.
    Dies ist ein schwerer medizinischer Notfall. Suchen Sie sofort einen Arzt auf!)
  - lang anhaltende oder sehr starke Blutung
  - außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris.

  Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie enger überwacht werden müssen oder ob die Behandlung geändert werden muss.

- **Anzeichen einer schweren Hautreaktion**
  - sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse).
  - eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, Auffälligkeiten des Blutbilds und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom).

  Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen).

- **Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion**
  - Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken; Nesselausschlag und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks.

  Das Auftreten von schweren allergischen Reaktionen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Verminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen, was eine blasse Haut und Schwächegefühl oder Atemlosigkeit verursachen kann
- Magen- oder Darmblutungen, Blutungen im Urogenitalbereich (einschließlich Blut im Urin und starke Monatsblutung), Nasenbluten, Zahnfleischbluten
- Blutung in ein Auge (einschließlich Blutung in die Bindehaut)
- Blutung in ein Gewebe oder eine Körperhöhle (Blutergüsse, blaue Flecken)
- Bluthusten
- Blutungen aus oder unter der Haut
- Blutung nach einer Operation
- Sickern von Blut oder Sekret aus der Operationswunde
- Schwellung von Gliedmaßen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Nierenfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar

werden)
- Fieber
- Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- niedriger Blutdruck (Symptome können Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen sein)
- verminderte Leistungsfähigkeit (Schwäche, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautausschlag, Hautjucken
- Bluttests können erhöhte Werte für einige Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutung in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (siehe oben, „Anzeichen einer Blutung“)
- Blutung in ein Gelenk, was zu Schmerzen und Schwellungen führt
- Thrombozytopenie (zu geringe Anzahl an Blutplättchen; Blutplättchen sind Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)
- allergische Reaktionen, einschließlich allergischer Hautreaktionen
- Leberfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Bluttests können erhöhte Werte für Bilirubin, einige Enzyme der Bauchspeicheldrüse oder Leber sowie der Anzahl an Blutplättchen zeigen
- Ohnmacht
- Unwohlsein
- erhöhte Herzfrequenz
- Mundtrockenheit
- Nesselsucht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutung in einen Muskel
- Cholestase (verminderter Gallenfluss), Hepatitis einschließlich hepatozelluläre Schädigung (Leberentzündung einschließlich Leberschädigung)
- Gelbfärbung von Haut und Auge (Gelbsucht)
- örtlich begrenzte Schwellungen
- als Komplikation einer Herzuntersuchung, bei der ein Katheter in Ihre Beinarterie eingesetzt wurde, kann es zu einer Ansammlung von Blut (Hämatom) in der Leistengegend kommen (Pseudoaneurysma)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- Ansammlung von eosinophilen Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die eine Entzündung in der Lunge verursachen (eosinophile Pneumonie).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie)
- erhöhter Druck in den Bein- oder Armmuskeln nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Empfindungsstörungen, Gefühllosigkeit oder Lähmung führt (Kompartmentsyndrom nach einer Blutung)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xarelto aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder der Flasche nach "verwendbar bis" und jeder Blisterpackung nach "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zerstoßene Tabletten
Zerstoßene Tabletten sind in Wasser und in Apfelmus bis zu 4 Stunden haltbar.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xarelto enthält

- Der Wirkstoff ist Rivaroxaban. Jede Tablette enthält 10 mg Rivaroxaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose (2910), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Siehe Abschnitt 2 „Xarelto enthält Lactose und Natrium“.
  Tablettenfilmüberzug: Macrogol (3350), Hypromellose (2910), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie Xarelto aussieht und Inhalt der Packung
Xarelto 10 mg Filmtabletten sind hellrot, rund, bikonvex und mit dem BAYER-Kreuz auf einer Seite und mit "10" und einem Dreieck auf der anderen Seite gekennzeichnet.
Sie sind
- in Blisterpackungen in Umkartons mit 5, 10, 14, 28, 30 oder 98 Filmtabletten oder
- in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 x 1 oder 100 x 1 oder
- in Bündelpackungen von 10 Umkartons, die jeweils 10 x 1 Filmtabletten enthalten, oder
- in Flaschen mit 100 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Der Hersteller kann anhand der Chargennummer, die auf der Seitenlasche der Faltschachtel und auf jedem Blister bzw. jeder Flasche aufgedruckt ist, bestimmt werden:

- Wenn die ersten zwei Buchstaben **BX** sind, ist der Hersteller:
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Deutschland

- Wenn die ersten zwei Buchstaben **IT** sind, ist der Hersteller:
  Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Italien

- Wenn die ersten zwei Buchstaben **BT** sind, ist der Hersteller:
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Xarelto 15 mg Filmtabletten
Xarelto 20 mg Filmtabletten
Rivaroxaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xarelto und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xarelto beachten?
3. Wie ist Xarelto einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xarelto aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xarelto und wofür wird es angewendet?

Xarelto enthält den Wirkstoff Rivaroxaban.
Xarelto wird bei Erwachsenen angewendet:
- zur Verhinderung von Blutgerinnseln im Gehirn (Schlaganfall) und anderen Blutgefäßen in Ihrem Körper, wenn Sie an einer Form der Herzrhythmusstörung leiden, die nicht valvuläres Vorhofflimmern (nicht bedingt durch Herzklappenerkrankungen) genannt wird.
- zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge (Lungenembolie) sowie um die erneute Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Beine und/oder Lunge zu verhindern.

Xarelto wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr angewendet:
- zur Behandlung von Blutgerinnseln und Vorbeugung eines erneuten Auftretens von Blutgerinnseln in den Venen oder den Blutgefäßen der Lunge nach mindestens 5-tägiger einleitender Behandlung mit injizierbaren Arzneimitteln zur Behandlung von Blutgerinnseln.

Xarelto gehört zu einer Arzneimittelgruppe, die antithrombotische Mittel genannt wird. Es wirkt durch Hemmung eines Blutgerinnungsfaktors (Faktor Xa), wodurch die Neigung des Blutes zur Bildung von Blutgerinnseln verringert wird.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xarelto beachten?

Xarelto darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Rivaroxaban oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie sehr stark bluten
- wenn Sie eine Erkrankung oder ein Leiden an einem Organ haben, die das Risiko einer schweren Blutung erhöhen (z.B. ein Magengeschwür, eine Verletzung oder eine Blutung im Gehirn, einen kürzlich zurückliegenden operativen Eingriff am Gehirn oder den Augen)
- wenn Sie Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin); außer bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht
- während der Schwangerschaft und in der Stillzeit

Nehmen Sie Xarelto nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xarelto einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Xarelto ist erforderlich,
- wenn bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wie es der Fall sein kann z.B. bei:
  - schweren Nierenerkrankungen bei Erwachsenen sowie mittelschweren oder schweren Nierenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, da Ihre Nierenfunktion die Menge des Arzneimittels, die in Ihrem Körper wirkt, beeinflussen kann
  - wenn Sie andere Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten (siehe Abschnitt „Einnahme von Xarelto zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
  - Blutgerinnungsstörungen
  - sehr hohem Blutdruck, der durch medizinische Behandlung nicht kontrolliert wird
  - Erkrankungen Ihres Magens oder Darms, die zu Blutungen führen können, z.B. Entzündung des Darms oder Magens oder Entzündung des Ösophagus (Speiseröhre) z.B. aufgrund von gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (Erkrankung, bei der Magensäure aufwärts in die Speiseröhre gelangt) oder Tumoren, die sich im Magen oder Darm oder im Genitaltrakt oder den Harnwegen befinden
  - einem Problem mit den Blutgefäßen an Ihrem Augenhintergrund (Retinopathie)
  - einer Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie) sowie bei früheren Lungenblutungen
- wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen.

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Xarelto einnehmen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen
- ist es sehr wichtig, Xarelto vor und nach der Operation genau zu den Zeiten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind.
- Wenn bei Ihrer Operation ein Katheter oder eine rückenmarksnahe Injektion angewendet wird

(z.B. für eine Epidural- oder Spinalanästhesie oder zur Schmerzminderung):
- ist es sehr wichtig, Xarelto vor und nach der Injektion oder dem Entfernen des Katheters genau zu den Zeitpunkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind
- informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn bei Ihnen nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung auftreten, weil dann eine unverzügliche Behandlung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche
Xarelto Tabletten werden **für Kinder mit einem Körpergewicht unter 30 kg nicht empfohlen.**
Es gibt nicht genügend Informationen zur Anwendung von Xarelto bei Kindern und Jugendlichen in den Anwendungsgebieten für Erwachsene.

Einnahme von Xarelto zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

- **Bei Einnahme von:**
  - bestimmten Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), es sei denn, sie werden nur auf der Haut angewendet
  - Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung des Cushing-Syndroms, bei dem der Körper zuviel Cortisol bildet)
  - bestimmten Arzneimitteln gegen bakterielle Infektionen (z.B. Clarithromycin, Erythromycin)
  - bestimmten anti-viralen Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z.B. Ritonavir)
  - anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z.B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol)
  - entzündungs- und schmerzhemmenden Arzneimitteln (z.B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
  - Dronedaron, einem Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
  - bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI])

  Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Xarelto darüber, weil die Wirkung von Xarelto dadurch verstärkt werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.
  Falls Ihr Arzt der Meinung ist, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko besteht, an Magen- oder Darmgeschwüren zu erkranken, kann er auch mit einer vorbeugenden Behandlung gegen Geschwüre beginnen.

- **Bei Einnahme von:**
  - bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
  - Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*, einem pflanzlichen Mittel gegen Depression
  - Rifampicin, einem Antibiotikum

  Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Xarelto darüber, weil die Wirkung von Xarelto dadurch vermindert werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Xarelto behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Sie dürfen Xarelto nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, wenden Sie während der Behandlung mit Xarelto ein zuverlässiges Verhütungsmittel an. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Xarelto kann Schwindel (häufige Nebenwirkung) und Ohnmacht (gelegentliche Nebenwirkung) verursachen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sie sollten weder Fahrzeuge führen, Fahrrad fahren noch Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie von diesen Beschwerden betroffen sind.

Xarelto enthält Lactose und Natrium
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Xarelto einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie müssen Xarelto zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen.
Schlucken Sie die Tablette(n) vorzugsweise mit Wasser.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über andere Möglichkeiten der Einnahme von Xarelto. Die Tablette kann unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus vermischt werden. Danach sollten Sie sofort eine Mahlzeit zu sich nehmen.
Falls nötig, kann Ihr Arzt Ihnen die zerstoßene Xarelto-Tablette auch über eine Magensonde verabreichen.

Wie viel ist einzunehmen
- **Erwachsene**
  - Zur Verhinderung von Blutgerinnseln im Gehirn (Schlaganfall) und anderen Blutgefäßen in Ihrem Körper:
    Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Xarelto 20 mg einmal am Tag.
    Falls Sie eine Nierenfunktionseinschränkung haben, kann die Dosis auf eine Tablette Xarelto 15 mg einmal am Tag verringert werden.

    Wenn Sie einen Eingriff zur Behandlung von verschlossenen Blutgefäßen an Ihrem Herzen (auch bezeichnet als perkutane Koronarintervention (PCI) mit Einsetzen eines Stents) benötigen, gibt es begrenzte Erfahrungen für die Reduzierung der Dosierung auf einmal täglich eine Tablette Xarelto 15 mg (oder, falls Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist, einmal täglich eine Tablette Xarelto 10 mg) in Kombination mit einem Blutplättchen-hemmenden Arzneimittel wie z.B. Clopidogrel.

  - Zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine und Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Lunge sowie zur Verhinderung der erneuten Bildung von Blutgerinnseln:
    Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Xarelto 15 mg zweimal am Tag innerhalb der ersten 3 Wochen. Zur Behandlung nach den ersten 3 Wochen ist die empfohlene Dosis eine Tablette Xarelto 20 mg einmal am Tag.
    Nach einer mindestens 6-monatigen Behandlung gegen Blutgerinnsel kann Ihr Arzt

entscheiden, die Behandlung entweder mit einer 10 mg-Tablette einmal täglich oder einer 20 mg-Tablette einmal täglich fortzusetzen.
Falls Sie eine Nierenfunktionseinschränkung haben und einmal täglich eine Tablette Xarelto 20 mg einnehmen, kann Ihr Arzt entscheiden, die Dosis zur Behandlung nach den ersten 3 Wochen auf eine Tablette Xarelto 15 mg einmal am Tag zu verringern, wenn das Blutungsrisiko größer ist als das Risiko, erneut ein Blutgerinnsel zu entwickeln.

- **Kinder und Jugendliche**

Die Dosis von Xarelto richtet sich nach dem Körpergewicht und wird vom Arzt berechnet.

- Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem **Körpergewicht zwischen 30 kg und weniger als 50 kg** beträgt eine **Xarelto 15 mg** Tablette einmal täglich.
- Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem **Körpergewicht von mindestens 50 kg** beträgt eine **Xarelto 20 mg** Tablette einmal täglich.

Nehmen Sie die Xarelto-Dosen mit einem Getränk (z.B. Wasser oder Saft) zu einer Mahlzeit ein. Nehmen Sie die Tabletten jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit ein. Sie können sich auch einen Alarm einstellen, der Sie an die Einnahme erinnert.
Für Eltern oder Betreuungspersonen: Bitte achten Sie darauf, dass das Kind die volle Dosis einnimmt.

Da sich die Xarelto-Dosis nach dem Körpergewicht richtet, müssen Arzttermine unbedingt eingehalten werden, weil die Dosis möglicherweise angepasst werden muss, wenn sich das Körpergewicht ändert.
Ändern Sie die Xarelto-Dosis auf keinen Fall selbst. Die Dosis wird bei Bedarf vom Arzt angepasst.

Sie dürfen die Tablette nicht zerteilen, um eine Teildosis der Tablette zu erhalten. Wird eine geringere Dosis benötigt, verwenden Sie bitte Xarelto Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
Bei Kindern und Jugendlichen, die nicht in der Lage sind, die Tabletten als Ganzes zu schlucken, verwenden Sie bitte Xarelto Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
Falls die Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Sie die Xarelto-Tablette unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus vermischen. Nehmen Sie danach sofort eine Mahlzeit zu sich. Bei Bedarf kann Ihr Arzt die zerstoßene Xarelto-Tablette auch über eine Magensonde geben.

Wenn Sie die Dosis ausspucken oder sich erbrechen,

- weniger als 30 Minuten seit der Einnahme von Xarelto, nehmen Sie eine weitere Dosis ein.
- mehr als 30 Minuten seit der Einnahme von Xarelto, nehmen Sie **nicht** eine weitere Dosis ein. Nehmen Sie in diesem Fall die nächste Xarelto-Dosis zur gewohnten Zeit ein.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie die Dosis wiederholt ausspucken oder sich nach der Einnahme von Xarelto erbrechen.

Wann ist Xarelto einzunehmen
Nehmen Sie die Tablette(n) täglich, bis der Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen. Versuchen Sie, die Tablette(n) jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen, damit Sie keine Einnahme vergessen.
Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Um Blutgerinnsel im Gehirn (Schlaganfall) und in anderen Blutgefäßen Ihres Körpers zu vermeiden: Wenn Ihr Herzschlag durch ein Verfahren, welches Kardioversion genannt wird, zurück in einen normalen Rhythmus gebracht werden soll, nehmen Sie Xarelto genau zu den Zeitpunkten ein, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt werden.

Wenn Sie die Einnahme von Xarelto vergessen haben

- **Erwachsene, Kinder und Jugendliche**
  Wenn Sie eine 20 mg-Tablette oder eine 15 mg-Tablette **einmal** am Tag einnehmen sollten und die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie die Dosis nach, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie nicht mehr als eine Tablette an einem Tag ein, um die vergessene Einnahme nachzuholen. Nehmen Sie die nächste Tablette am folgenden Tag ein und fahren Sie mit der normalen Einnahme von einer Tablette einmal täglich fort.

- **Erwachsene**
  Wenn Sie eine 15 mg-Tablette **zweimal** am Tag einnehmen sollten und die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie die Dosis nach sobald Sie daran denken. Nehmen Sie nicht mehr als zwei 15 mg-Tabletten an einem Tag ein. Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, können Sie zwei 15 mg-Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen, um so insgesamt zwei Tabletten (30 mg) am Tag eingenommen zu haben. Am folgenden Tag sollten Sie mit der normalen Einnahme von einer 15 mg-Tablette zweimal täglich fortfahren.

Wenn Sie eine größere Menge von Xarelto eingenommen haben, als Sie sollten
Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie zu viele Xarelto-Tabletten eingenommen haben. Die Einnahme von zu viel Xarelto erhöht das Blutungsrisiko.

Wenn Sie die Einnahme von Xarelto abbrechen
Beenden Sie die Einnahme von Xarelto nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt, da mit Xarelto schwerwiegende Erkrankungen behandelt beziehungsweise verhindert werden können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe, die die Bildung von Blutgerinnseln verringern, , kann Xarelto eine Blutung verursachen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Sehr starke Blutungen können zu einem plötzlichen Abfall des Blutdrucks (Schock) führen. In einigen Fällen kann es sein, dass die Blutung nicht sichtbar ist.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Anzeichen einer Blutung**
  - Blutungen in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (Symptome können Kopfschmerzen, einseitige Schwäche, Erbrechen, Krampfanfälle, vermindertes Bewusstsein und Nackensteifigkeit sein.
    Dies ist ein schwerer medizinischer Notfall. Suchen Sie sofort einen Arzt auf!)
  - lang anhaltende oder sehr starke Blutung
  - außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris.

  Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie enger überwacht werden müssen oder ob die Behandlung geändert werden muss.

- **Anzeichen einer schweren Hautreaktion**
  - sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse).
  - eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, Auffälligkeiten des Blutbilds und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom).

  Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen).

- **Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion**
  - Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken; Nesselausschlag und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks.

  Das Auftreten von schweren allergischen Reaktionen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Verminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen, was eine blasse Haut und Schwächegefühl oder Atemlosigkeit verursachen kann
- Magen- oder Darmblutungen, Blutungen im Urogenitalbereich (einschließlich Blut im Urin und starke Monatsblutung), Nasenbluten, Zahnfleischbluten
- Blutung in ein Auge (einschließlich Blutung in die Bindehaut)
- Blutung in ein Gewebe oder eine Körperhöhle (Blutergüsse, blaue Flecken)
- Bluthusten
- Blutungen aus oder unter der Haut
- Blutung nach einer Operation
- Sickern von Blut oder Sekret aus der Operationswunde
- Schwellung von Gliedmaßen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Nierenfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Fieber
- Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- niedriger Blutdruck (Symptome können Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen sein)
- verminderte Leistungsfähigkeit (Schwäche, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautausschlag, Hautjucken
- Bluttests können erhöhte Werte für einige Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutung in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (siehe oben, „Anzeichen einer Blutung“)
- Blutung in ein Gelenk, was zu Schmerzen und Schwellungen führt
- Thrombozytopenie (zu geringe Anzahl an Blutplättchen; Blutplättchen sind Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)
- allergische Reaktionen, einschließlich allergischer Hautreaktionen
- Leberfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Bluttests können erhöhte Werte für Bilirubin, einige Enzyme der Bauchspeicheldrüse oder Leber sowie der Anzahl an Blutplättchen zeigen
- Ohnmacht
- Unwohlsein
- erhöhte Herzfrequenz

- Mundtrockenheit
- Nesselsucht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutung in einen Muskel
- Cholestase (verminderter Gallenfluss), Hepatitis einschließlich hepatozelluläre Schädigung (Leberentzündung einschließlich Leberschädigung)
- Gelbfärbung von Haut und Auge (Gelbsucht)
- örtlich begrenzte Schwellungen
- als Komplikation einer Herzuntersuchung, bei der ein Katheter in Ihre Beinarterie eingesetzt wurde, kann es zu einer Ansammlung von Blut (Hämatom) in der Leistengegend kommen (Pseudoaneurysma)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- Ansammlung von eosinophilen Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die eine Entzündung in der Lunge verursachen (eosinophile Pneumonie).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie)
- erhöhter Druck in den Bein- oder Armmuskeln nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Empfindungsstörungen, Gefühllosigkeit oder Lähmung führt (Kompartmentsyndrom nach einer Blutung)

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei mit Xarelto behandelten Kindern und Jugendlichen ähnlicher Art wie bei Erwachsenen und überwiegend leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen mit größerer Häufigkeit beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kopfschmerzen
- Fieber
- Nasenbluten
- Erbrechen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- schnellerer Herzschlag
- Bluttests können einen Anstieg von Bilirubin (Gallenpigment) zeigen
- Thrombozytopenie (zu geringe Anzahl an Blutplättchen; Blutplättchen sind Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)
- starke Monatsblutung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Bluttests können erhöhte Werte für eine Unterart von Bilirubin (direktes Bilirubin, Gallenpigment) zeigen

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xarelto aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder der Flasche nach "verwendbar bis" und jeder Blisterpackung nach "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zerstoßene Tabletten
Zerstoßene Tabletten sind in Wasser und in Apfelmus bis zu 4 Stunden haltbar.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xarelto enthält
- Der Wirkstoff ist Rivaroxaban. Jede Tablette enthält 15 mg oder 20 mg Rivaroxaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose (2910), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Siehe Abschnitt 2 „Xarelto enthält Lactose und Natrium“.
  Tablettenfilmüberzug: Macrogol (3350), Hypromellose (2910), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie Xarelto aussieht und Inhalt der Packung
Xarelto 15 mg-Filmtabletten sind rot, rund, bikonvex und mit dem BAYER-Kreuz auf einer Seite und mit "15" und einem Dreieck auf der anderen Seite gekennzeichnet.
Sie sind
- in Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 14, 28, 42 oder 98 Filmtabletten oder
- in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 x 1 oder 100 x 1 oder
- in Bündelpackungen von 10 Umkartons, die jeweils 10 x 1 Filmtabletten enthalten, oder
- in Flaschen mit 100 Filmtabletten, erhältlich.

Xarelto 20 mg-Filmtabletten sind braun-rot, rund, bikonvex und mit dem BAYER-Kreuz auf einer Seite und mit "20" und einem Dreieck auf der anderen Seite gekennzeichnet.
Sie sind
- in Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 14, 28 oder 98 Filmtabletten oder
- in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 x 1 oder 100 x 1 oder
- in Bündelpackungen von 10 Umkartons, die jeweils 10 x 1 Filmtabletten enthalten, oder
- in Flaschen mit 100 Filmtabletten, erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Der Hersteller kann anhand der Chargennummer, die auf der Seitenlasche der Faltschachtel und auf jedem Blister bzw. jeder Flasche aufgedruckt ist, bestimmt werden:

- Wenn die ersten zwei Buchstaben **BX** sind, ist der Hersteller:
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Deutschland

- Wenn die ersten zwei Buchstaben **IT** sind, ist der Hersteller:
  Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Italien

- Wenn die ersten zwei Buchstaben **BT** sind, ist der Hersteller:
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Xarelto 15 mg Filmtabletten
Xarelto 20 mg Filmtabletten

Starterpackung
Nicht zur Anwendung bei Kindern.
Rivaroxaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xarelto und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xarelto beachten?
3. Wie ist Xarelto einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xarelto aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xarelto und wofür wird es angewendet?

Xarelto enthält den Wirkstoff Rivaroxaban und wird bei Erwachsenen angewendet:
- zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen Ihrer Beine (tiefe Venenthrombose) und den Blutgefäßen Ihrer Lunge (Lungenembolie) sowie um die erneute Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen Ihrer Beine und/oder Lunge zu verhindern.

Xarelto gehört zu einer Arzneimittelgruppe, die antithrombotische Mittel genannt wird. Es wirkt durch Hemmung eines Blutgerinnungsfaktors (Faktor Xa), wodurch die Neigung des Blutes zur Bildung von Blutgerinnseln verringert wird.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xarelto beachten?

Xarelto darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Rivaroxaban oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie sehr stark bluten
- wenn Sie eine Erkrankung oder ein Leiden an einem Organ haben, die das Risiko einer schweren Blutung erhöhen (z.B. ein Magengeschwür, eine Verletzung oder eine Blutung im Gehirn, einen kürzlich zurückliegenden operativen Eingriff am Gehirn oder den Augen)
- wenn Sie Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin); außer bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht
- während der Schwangerschaft und in der Stillzeit

Nehmen Sie Xarelto nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xarelto einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Xarelto ist erforderlich,
- wenn bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wie es der Fall sein kann z.B. bei:
  - schweren Nierenerkrankungen, da Ihre Nierenfunktion die Menge des Arzneimittels, die in Ihrem Körper wirkt, beeinflussen kann
  - wenn Sie andere Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten (siehe Abschnitt „Einnahme von Xarelto zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
  - Blutgerinnungsstörungen
  - sehr hohem Blutdruck, der durch medizinische Behandlung nicht kontrolliert wird
  - Erkrankungen Ihres Magens oder Darms, die zu Blutungen führen können, z.B. Entzündung des Darms oder Magens oder Entzündung des Ösophagus (Speiseröhre) z.B. aufgrund von gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (Erkrankung, bei der Magensäure aufwärts in die Speiseröhre gelangt) oder Tumoren, die sich im Magen oder Darm oder im Genitaltrakt oder den Harnwegen befinden
  - einem Problem mit den Blutgefäßen an Ihrem Augenhintergrund (Retinopathie)
  - einer Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie) sowie bei früheren Lungenblutungen
- wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen.

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Xarelto einnehmen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen
- ist es sehr wichtig, Xarelto vor und nach der Operation genau zu den Zeiten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind.
- Wenn bei Ihrer Operation ein Katheter oder eine rückenmarksnahe Injektion angewendet wird (z.B. für eine Epidural- oder Spinalanästhesie oder zur Schmerzminderung):
  - ist es sehr wichtig, Xarelto vor und nach der Injektion oder dem Entfernen des Katheters genau zu den Zeitpunkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind
  - informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn bei Ihnen nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung auftreten, weil dann eine unverzügliche Behandlung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche
Die Xarelto-Starterpackung wird **für Personen unter 18 Jahren nicht empfohlen,** da sie speziell auf die Einleitung der Behandlung von erwachsenen Patienten abgestimmt und für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ungeeignet ist.

Einnahme von Xarelto zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

- **Bei Einnahme von**
  - bestimmten Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), es sei denn, sie werden nur auf der Haut angewendet
  - Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung des Cushing-Syndroms, bei dem der Körper zuviel Cortisol bildet)
  - bestimmten Arzneimitteln gegen bakterielle Infektionen (z.B. Clarithromycin, Erythromycin)
  - bestimmten anti-viralen Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z.B. Ritonavir)
  - anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z.B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol)
  - entzündungs- und schmerzhemmenden Arzneimitteln (z.B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
  - Dronedaron, einem Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
  - bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI])

  Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Xarelto darüber, weil die Wirkung von Xarelto dadurch verstärkt werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.
  Falls Ihr Arzt der Meinung ist, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko besteht, an Magen- oder Darmgeschwüren zu erkranken, kann er auch mit einer vorbeugenden Behandlung gegen Geschwüre beginnen.

- **Bei Einnahme von**
  - bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
  - Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*, einem pflanzlichen Mittel gegen Depression
  - Rifampicin, einem Antibiotikum

  Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt vor Einnahme von Xarelto darüber, weil die Wirkung von Xarelto dadurch vermindert werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Xarelto behandelt werden und ob Sie genauer überwacht werden müssen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Sie dürfen Xarelto nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, wenden Sie während der Behandlung mit Xarelto ein zuverlässiges Verhütungsmittel an. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Xarelto kann Schwindel (häufige Nebenwirkung) und Ohnmacht (gelegentliche Nebenwirkung) verursachen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sie sollten weder Fahrzeuge führen, Fahrrad fahren noch Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie von diesen Beschwerden betroffen sind.

Xarelto enthält Lactose und Natrium
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Xarelto einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie müssen Xarelto zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen.
Schlucken Sie die Tablette(n) vorzugsweise mit Wasser.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über andere Möglichkeiten der Einnahme von Xarelto. Die Tablette kann unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus vermischt werden. Danach sollten Sie sofort eine Mahlzeit zu sich nehmen.
Falls nötig, kann Ihr Arzt Ihnen die zerstoßene Xarelto-Tablette auch über eine Magensonde verabreichen.

Wie viel ist einzunehmen
Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Xarelto 15 mg zweimal am Tag innerhalb der ersten 3 Wochen. Zur Behandlung nach den ersten 3 Wochen ist die empfohlene Dosis eine Tablette Xarelto 20 mg einmal am Tag.
Diese Xarelto 15 mg und 20 mg Starterpackung ist nur für die ersten 4 Wochen der Behandlung bestimmt.
Nach Aufbrauchen dieser Packung wird die Behandlung mit Xarelto 20 mg einmal täglich entsprechend der Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt.
Falls Sie eine Nierenfunktionseinschränkung haben, kann Ihr Arzt entscheiden, die Dosis zur Behandlung nach den ersten 3 Wochen auf eine Tablette Xarelto 15 mg einmal am Tag zu verringern, wenn das Blutungsrisiko größer ist als das Risiko, erneut ein Blutgerinnsel zu entwickeln.

Wann ist Xarelto einzunehmen
Nehmen Sie die Tablette(n) täglich, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen. Versuchen Sie, die Tablette(n) jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen, damit Sie keine Einnahme vergessen.
Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie die Behandlung fortsetzen müssen.

Wenn Sie eine größere Menge von Xarelto eingenommen haben, als Sie sollten
Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie zu viele Xarelto Tabletten eingenommen haben. Die Einnahme von zu viel Xarelto erhöht das Blutungsrisiko.

Wenn Sie die Einnahme von Xarelto vergessen haben
- Wenn Sie eine 15 mg-Tablette zweimal am Tag einnehmen sollten und die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie die Dosis nach, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie nicht mehr als zwei 15 mg-Tabletten an einem Tag ein. Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, können Sie zwei 15 mg-Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen, um so insgesamt zwei Tabletten (30 mg) am Tag eingenommen zu haben. Am folgenden Tag sollten Sie mit der normalen Einnahme von einer 15 mg-Tablette zweimal täglich fortfahren.

- Wenn Sie eine 20 mg-Tablette einmal am Tag einnehmen sollten und die Einnahme einer Dosis vergessen haben, holen Sie die Dosis nach, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie nicht mehr als eine Tablette an einem Tag ein, um die vergessene Einnahme nachzuholen. Nehmen Sie die nächste Tablette am folgenden Tag ein und fahren Sie mit der normalen Einnahme von einer Tablette einmal täglich fort.

Wenn Sie die Einnahme von Xarelto abbrechen
Beenden Sie die Einnahme von Xarelto nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt, da mit Xarelto schwerwiegende Erkrankungen behandelt beziehungsweise verhindert werden können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe, die die Bildung von Blutgerinnseln verringern, , kann Xarelto eine Blutung verursachen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Sehr starke Blutungen können zu einem plötzlichen Abfall des Blutdrucks (Schock) führen. In einigen Fällen kann es sein, dass die Blutung nicht sichtbar ist.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Anzeichen einer Blutung**
  - Blutungen in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (Symptome können Kopfschmerzen, einseitige Schwäche, Erbrechen, Krampfanfälle, verminderte Bewusstsein und Nackensteifigkeit sein.
    Dies ist ein schwerer medizinischer Notfall. Suchen Sie sofort einen Arzt auf!)
  - lang anhaltende oder sehr starke Blutung
  - außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris.

  Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie enger überwacht werden müssen oder ob die Behandlung geändert werden muss.

- **Anzeichen einer schweren Hautreaktion**
  - sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse).
  - eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, Auffälligkeiten des Blutbilds und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom).

  Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen).

- **Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion**
  - Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken; Nesselausschlag und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks.

  Das Auftreten von schweren allergischen Reaktionen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Verminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen, was eine blasse Haut und Schwächegefühl oder Atemlosigkeit verursachen kann
- Magen- oder Darmblutungen, Blutungen im Urogenitalbereich (einschließlich Blut im Urin und starke Monatsblutung), Nasenbluten, Zahnfleischbluten
- Blutung in ein Auge (einschließlich Blutung in die Bindehaut)
- Blutung in ein Gewebe oder eine Körperhöhle (Blutergüsse, blaue Flecken)
- Bluthusten
- Blutungen aus oder unter der Haut
- Blutung nach einer Operation
- Sickern von Blut oder Sekret aus der Operationswunde
- Schwellung von Gliedmaßen

- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Nierenfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Fieber
- Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- niedriger Blutdruck (Symptome können Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen sein)
- verminderte Leistungsfähigkeit (Schwäche, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautausschlag, Hautjucken
- Bluttests können erhöhte Werte für einige Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutung in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (siehe oben, „Anzeichen einer Blutung“)
- Blutung in ein Gelenk, was zu Schmerzen und Schwellungen führt
- Thrombozytopenie (zu geringe Anzahl an Blutplättchen; Blutplättchen sind Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)
- allergische Reaktionen, einschließlich allergischer Hautreaktionen
- Leberfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Bluttests können erhöhte Werte für Bilirubin, einige Enzyme der Bauchspeicheldrüse oder Leber sowie der Anzahl an Blutplättchen zeigen
- Ohnmacht
- Unwohlsein
- erhöhte Herzfrequenz
- Mundtrockenheit
- Nesselsucht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutung in einen Muskel
- Cholestase (verminderter Gallenfluss), Hepatitis einschließlich hepatozelluläre Schädigung (Leberentzündung einschließlich Leberschädigung)
- Gelbfärbung von Haut und Auge (Gelbsucht)
- örtlich begrenzte Schwellungen
- als Komplikation einer Herzuntersuchung, bei der ein Katheter in Ihre Beinarterie eingesetzt wurde, kann es zu einer Ansammlung von Blut (Hämatom) in der Leistengegend kommen (Pseudoaneurysma)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- Ansammlung von eosinophilen Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die eine Entzündung in der Lunge verursachen (eosinophile Pneumonie).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie)
- erhöhter Druck in den Bein- oder Armmuskeln nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Empfindungsstörungen, Gefühllosigkeit oder Lähmung führt (Kompartmentsyndrom nach einer Blutung)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xarelto aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und jedem Wallet nach "verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zerstoßene Tabletten
Zerstoßene Tabletten sind in Wasser und in Apfelmus bis zu 4 Stunden haltbar.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xarelto enthält
- Der Wirkstoff ist Rivaroxaban. Jede Tablette enthält 15 mg bzw. 20 mg Rivaroxaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose (2910), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Siehe Abschnitt 2 „Xarelto enthält Lactose und Natrium“.
  Tablettenfilmüberzug: Macrogol (3350), Hypromellose (2910), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie Xarelto aussieht und Inhalt der Packung
Xarelto 15 mg-Filmtabletten sind rot, rund, bikonvex und mit dem BAYER-Kreuz auf einer Seite und mit "15" und einem Dreieck auf der anderen Seite gekennzeichnet.
Xarelto 20 mg-Filmtabletten sind braun-rot, rund, bikonvex und mit dem BAYER-Kreuz auf einer Seite und mit "20" und einem Dreieck auf der anderen Seite gekennzeichnet.
Starterpackung für die ersten 4 Wochen: jede Packung mit 49 Filmtabletten für die ersten 4 Wochen der Behandlung enthält:
42 Filmtabletten mit je 15 mg Rivaroxaban und 7 Filmtabletten mit je 20 mg Rivaroxaban in einem Wallet.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Der Hersteller kann anhand der Chargennummer, die auf der Seitenlasche der Faltschachtel und auf dem Wallet aufgedruckt ist, bestimmt werden:

- Wenn die ersten zwei Buchstaben **BX** sind, ist der Hersteller:
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Deutschland

- Wenn die ersten zwei Buchstaben **IT** sind, ist der Hersteller:
  Bayer HealthCare Manufacturing Srl.

Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italien

- Wenn die ersten zwei Buchstaben **BT** sind, ist der Hersteller:
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Rivaroxaban

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen. Diese Packungsbeilage ist für den Patienten („Sie“) und den Elternteil bzw. die Betreuungsperson gedacht, welche dem Kind das Arzneimittel verabreicht.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder dem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben.
- Wenn Sie oder das Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xarelto und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme oder Gabe von Xarelto beachten?
3. Wie ist Xarelto einzunehmen oder zu geben?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xarelto aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xarelto und wofür wird es angewendet?

Xarelto enthält den Wirkstoff Rivaroxaban.
Xarelto gehört zu einer Arzneimittelgruppe, die antithrombotische Mittel genannt wird. Es wirkt durch Hemmung eines Blutgerinnungsfaktors (Faktor Xa), wodurch die Neigung des Blutes zur Bildung von Blutgerinnseln verringert wird.

Xarelto wird bei Reifgeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet:
- zur Behandlung von Blutgerinnseln und Vorbeugung eines erneuten Auftretens von Blutgerinnseln in den Venen oder den Blutgefäßen der Lunge nach mindestens 5-tägiger einleitender Behandlung mit injizierbaren Arzneimitteln zur Behandlung von Blutgerinnseln.

Lesen und befolgen Sie die diesem Arzneimittel beiliegende Gebrauchsanweisung, in der erläutert wird, wie Xarelto Suspension zum Einnehmen herzustellen und einzunehmen oder zu geben ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme oder Gabe von Xarelto beachten?

Xarelto darf nicht eingenommen oder gegeben werden, wenn Sie als Patient oder das Kind
- allergisch gegen Rivaroxaban oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- sehr stark bluten
- eine Erkrankung oder ein Leiden an einem Organ haben, die das Risiko einer schweren Blutung erhöhen (z.B. ein Magengeschwür, eine Verletzung oder eine Blutung im Gehirn, einen kürzlich zurückliegenden operativen Eingriff am Gehirn oder den Augen)
- Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), außer
    - bei einem Wechsel der blutgerinnungshemmenden Behandlung oder
    - wenn Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang gegeben wird, um diesen durchgängig zu halten
- eine Lebererkrankung in Verbindung mit einem erhöhten Blutungsrisiko haben
- schwanger sind oder stillen

Nehmen bzw. geben Sie Xarelto nicht und informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Punkte bei Ihnen oder dem Kind zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xarelto anwenden, wenn
- bei Ihnen als Patient oder dem Kind ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Dies kann der Fall sein z.B. bei:
    - mittelschweren oder schweren Nierenerkrankungen, da die Nierenfunktion die Menge des Arzneimittels, die im Körper wirkt, beeinflussen kann
    - wenn Sie oder das Kind andere Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln einnehmen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder Heparin), sofern diese absolut erforderlich sind (siehe Abschnitt „Xarelto darf nicht eingenommen oder gegeben werden“)
    - Blutgerinnungsstörungen
    - sehr hohem Blutdruck, der durch medizinische Behandlung nicht kontrolliert wird
    - Erkrankungen des Magens oder Darms, die zu Blutungen führen können, z.B. Entzündung des Darms oder Magens oder Entzündung der Speiseröhre aufgrund einer Erkrankung, bei der Magensäure aufwärts in die Speiseröhre gelangt oder Tumoren, die sich im Magen oder Darm oder im Genitaltrakt oder den Harnwegen befinden
    - einem Problem mit den Blutgefäßen am Augenhintergrund (Retinopathie)
    - einer Lungenerkrankung, bei der die Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie) sowie bei früheren Lungenblutungen
- wenn Sie oder das Kind eine künstliche Herzklappe haben
- wenn Sie oder das Kind an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko von Blutgerinnseln erhöht) leiden
- wenn Ihr Blutdruck oder der Blutdruck des Kindes schwankt
- wenn eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus den Lungen zu entfernen.

Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen oder dem Kind zutrifft, **informieren Sie Ihren Arzt,** bevor Sie Xarelto einnehmen oder geben. Der Arzt wird entscheiden, ob Sie oder das Kind mit diesem Arzneimittel behandelt werden und ob Sie oder das Kind genauer überwacht werden müssen.

Xarelto darf **nicht** Kindern unter 6 Monaten **gegeben werden**, die:
- nach weniger als 37 Schwangerschaftswochen geboren wurden oder
- weniger als 2,6 kg wiegen oder
- seit weniger als 10 Tagen gestillt werden oder Babynahrung erhalten.

In diesen Fällen kann die Dosierung von Xarelto nicht zuverlässig bestimmt werden und wurde bei diesen Kindern nicht untersucht.

Wenn Sie oder das Kind sich einer Operation unterziehen müssen
- Es ist sehr wichtig, Xarelto vor und nach der Operation genau zu den Zeiten einzunehmen oder zu geben, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind.
- Wenn bei der Operation ein Katheter oder eine rückenmarksnahe Injektion angewendet wird (z.B. für eine Epidural- oder Spinalanästhesie oder zur Schmerzminderung):
  - ist es sehr wichtig, Xarelto vor und nach der Injektion oder dem Entfernen des Katheters genau zu den Zeitpunkten einzunehmen oder zu geben, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind
  - informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn bei Ihnen oder dem Kind nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung auftreten. In diesem Fall ist eine unverzügliche Behandlung notwendig.

Kinder und Jugendliche
Xarelto Suspension zum Einnehmen wird bei Patienten unter 18 Jahren zur Behandlung von Blutgerinnseln und zur Vorbeugung eines erneuten Auftretens von Blutgerinnseln in den Venen oder den Blutgefäßen der Lunge angewendet. Es gibt nicht genügend Informationen zur Anwendung von Xarelto bei Kindern und Jugendlichen in anderen Anwendungsgebieten.

Einnahme von Xarelto zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
- Bei Einnahme von:
  - bestimmten Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen (z.B. Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), es sei denn, sie werden nur auf der Haut angewendet
  - Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung des Cushing-Syndroms, bei dem der Körper zuviel Cortisol bildet)
  - bestimmten Arzneimitteln gegen bakterielle Infektionen (z.B. Clarithromycin, Erythromycin)
  - bestimmten Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z.B. Ritonavir)
  - anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z.B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol)
  - Arzneimitteln zur Linderung von Entzündungen und Schmerzen (z.B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
  - Dronedaron, einem Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
  - bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI])

  Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen oder dem Kind zutrifft, **informieren Sie Ihren Arzt** vor Einnahme oder Gabe von Xarelto darüber, weil die Wirkung von Xarelto dadurch verstärkt werden kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie oder das Kind mit diesem Arzneimittel behandelt werden und genauer überwacht werden müssen.
  Falls der Arzt der Meinung ist, dass bei Ihnen oder dem Kind ein erhöhtes Risiko besteht, an Magen- oder Darmgeschwüren zu erkranken, kann eine vorbeugende Behandlung gegen Geschwüre erforderlich sein.

- Bei Einnahme von:
  - bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
  - Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*, einem pflanzlichen Mittel gegen Depression
  - Rifampicin, einem Antibiotikum

  Wenn einer dieser Punkte bei Ihnen oder dem Kind zutrifft, **informieren Sie Ihren Arzt** vor Einnahme oder Gabe von Xarelto darüber, weil die Wirkung von Xarelto dadurch vermindert

werden kann. Der Arzt wird entscheiden, ob Sie oder das Kind mit Xarelto behandelt werden und genauer überwacht werden müssen.

Schwangerschaft und Stillzeit
- Wenn Sie als Patientin oder die Jugendliche schwanger sind oder stillen, **dürfen Sie/die Jugendliche Xarelto nicht einnehmen**.
- Wenn die **Möglichkeit** besteht, dass Sie oder die Jugendliche **schwanger werden** könnten, ist während der Behandlung mit Xarelto ein zuverlässiges **Verhütungsmittel** anzuwenden.
- Wenn Sie oder die Jugendliche während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Xarelto kann Schwindel und Ohnmacht verursachen. Sie oder das Kind sollten weder Fahrzeuge führen, Fahrrad fahren noch Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie oder das Kind von diesen Beschwerden betroffen sind.

Xarelto enthält Natriumbenzoat und Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 1,8 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml Suspension zum Einnehmen. Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Milliliter, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Xarelto einzunehmen oder zu geben?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel bzw. geben Sie es dem Kind immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Achten Sie darauf, dass die Angaben darüber, wie viel und wie oft Xarelto einzunehmen bzw. zu geben ist, in dem dafür vorgesehen Bereich auf dem Umkarton korrekt vermerkt sind. Ist dies nicht der Fall, bitten Sie Ihren Apotheker oder Arzt um die entsprechenden Informationen.

Gebrauchsanweisung
Zur Zubereitung und Einnahme oder Gabe von Xarelto Suspension zum Einnehmen:
- Beachten Sie die Gebrauchsanweisung, die dem Umkarton beiliegt und schauen Sie sich das Schulungsvideo an, auf das Sie über den QR-Code auf dem Patientenausweis zugreifen können. Ein Patientenausweis ist in jeder Arzneimittelpackung enthalten.

Wie ist Xarelto einzunehmen oder zu geben?
Nehmen oder geben Sie Xarelto Suspension zum Einnehmen beim Füttern (Muttermilch oder Formulanahrung) oder zu einer Mahlzeit. Jede Xarelto-Dosis ist mit einer üblichen Portion Flüssigkeit (z.B. 20 ml bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 240 ml bei Jugendlichen) einzunehmen. Diese typische Portion kann die übliche Menge an Getränken enthalten, die zum Füttern verwendet wird (z.B. Muttermilch, Säuglingsnahrung, Trinknahrung).

Ihr Arzt kann die Suspension zum Einnehmen auch über eine Magensonde geben.

Wie viel Xarelto ist einzunehmen oder zu geben?
Die Dosis von Xarelto richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Sie wird vom Arzt als Menge (Volumen) in Milliliter (ml) der Suspension zum Einnehmen berechnet. Diese Menge wird mit der blauen Spritze (Spritze zu 1 ml, 5 ml oder 10 ml, siehe Tabelle 1) abgemessen, die diesem Arzneimittel beiliegt. Ihr Arzt wird Ihnen das erforderliche Volumen verschreiben, einschließlich der hierfür vorgesehenen Spritze.
Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie viel der Suspension zum Einnehmen Sie oder das Kind einnehmen müssen.
Weiter unten finden Sie die Tabelle, die Ihr Arzt verwendet. **Ändern Sie die Dosis nicht selbst.**

Alle zur Zubereitung und Gabe der Suspension zum Einnehmen benötigten Materialien werden zusammen mit dem Arzneimittel bereitgestellt (außer dem Trinkwasser). Verwenden Sie nur Trinkwasser ohne Kohlensäure, um die Bildung von Luftblasen zu vermeiden. **Verwenden Sie** zur Gabe von Xarelto **nur die mitgelieferte Spritze**, um eine genaue Dosierung sicherzustellen. Benutzen Sie keine anderen Mittel zur Gabe der Lösung wie z.B. eine andere Spritze, einen Löffel usw.

Da sich die Xarelto-Dosis nach dem Körpergewicht richtet, müssen Arzttermine unbedingt eingehalten werden, weil die Dosis möglicherweise angepasst werden muss, wenn sich das Körpergewicht ändert, insbesondere bei Kindern unter 12 kg. Dadurch wird sichergestellt, dass das Kind die richtige Dosis von Xarelto erhält.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis von Xarelto bei Kindern

Körpergewicht (kg)	**Einzeldosis ***	**Häufigkeit der Einnahme pro Tag**	**Tagesgesamtdosis ***	**Geeignete blaue Spritze**
2,6 bis unter 3	**0,8 ml**	**dreimal**	**2,4 ml**	**1 ml**
3 bis unter 4	**0,9 ml**		**2,7 ml**	
4 bis unter 5	**1,4 ml**		**4,2 ml**	**5 ml**
5 bis unter 7	**1,6 ml**		**4,8 ml**	
7 bis unter 8	**1,8 ml**		**5,4 ml**	
8 bis unter 9	**2,4 ml**		**7,2 ml**	
9 bis unter 10	**2,8 ml**		**8,4 ml**	
10 bis unter 12	**3,0 ml**		**9,0 ml**	
12 bis unter 30	**5,0 ml**	**zweimal**	**10,0 ml**	**5 ml oder 10 ml**
30 bis unter 50	**15,0 ml**	**einmal**	**15,0 ml**	**10 ml**
50 oder mehr	**20,0 ml**		**20,0 ml**	
*** 1 ml der Suspension zum Einnehmen entspricht 1 mg Rivaroxaban.**				

Ihr Arzt kann auch Tabletten verschreiben, wenn Sie oder das Kind in der Lage sind, die Tabletten zu schlucken und ein Körpergewicht von mehr als 30 kg haben.

Wann ist Xarelto einzunehmen oder zu geben?
Nehmen oder geben Sie die Suspension zum Einnehmen wie von Ihrem Arzt angewiesen jeden Tag, bis Ihr Arzt Sie dazu auffordert, dies zu beenden.
Nehmen oder geben Sie die Suspension zum Einnehmen jeden Tag zur gleichen Zeit, damit Sie sich leichter daran erinnern. Sie können sich auch einen Alarm einstellen, der Sie an die Einnahme oder Gabe erinnert.
Bitte beobachten Sie das Kind, um sicherzustellen, dass die volle Dosis eingenommen wird.

Wenn der Arzt die Häufigkeit der Einnahme oder Gabe von Xarelto auf
- einmal täglich festgelegt hat, tun Sie dies in einem Abstand von ca. 24 Stunden.
- zweimal täglich festgelegt hat, tun Sie dies in einem Abstand von ca. 12 Stunden.
- dreimal täglich festgelegt hat, tun Sie dies in einem Abstand von ca. 8 Stunden.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie oder das Kind die Behandlung fortsetzen müssen.

Falls Sie oder das Kind die Dosis ausspucken oder sich erbrechen, wenn
- weniger als 30 Minuten seit der Einnahme von Xarelto verstrichen sind, nehmen oder geben Sie eine weitere Dosis.
- mehr als 30 Minuten seit der Einnahme von Xarelto verstrichen sind, nehmen oder geben Sie **nicht** eine weitere Dosis. Nehmen oder geben Sie in diesem Fall die nächste Xarelto-Dosis zur

gewohnten Zeit.

Wenden Sie sich an den Arzt, wenn Sie oder das Kind die Dosis wiederholt ausspucken oder sich nach der Einnahme von Xarelto erbrechen.

Wenn Sie die Einnahme oder Gabe von Xarelto vergessen haben
- **Wenn Sie Xarelto einmal am Tag einnehmen oder geben**, holen Sie die versäumte Xarelto-Dosis nach, sobald Sie am selben Tag daran denken. Ist dies nicht möglich, lassen Sie diese Dosis aus. Nehmen oder geben Sie die nächste Xarelto-Dosis dann am folgenden Tag. Nehmen oder geben Sie nicht mehr als eine Dosis an einem Tag.
- **Wenn Sie Xarelto zweimal am Tag einnehmen oder geben:**
  - Versäumte Morgendosis: Holen Sie die Dosis nach, sobald Sie daran denken. Die Dosis kann zusammen mit der Abenddosis eingenommen oder gegeben werden.
  - Versäumte Abenddosis: Sie können eine versäumte Abenddosis nur am selben Abend nachholen. Am nächsten Morgen dürfen nicht zwei Dosen eingenommen oder gegeben werden.
- **Wenn Sie Xarelto dreimal am Tag einnehmen oder geben**, holen Sie die versäumte Dosis nicht nach. Fahren Sie mit der nächsten vorgesehenen Dosis (Einnahme oder Gabe alle 8 Stunden) fort.

Setzen Sie am Tag nach einer versäumten Dosis die einmal, zweimal oder dreimal tägliche Einnahme oder Gabe wie von Ihrem Arzt verschrieben fort.

Wenn Sie eine größere Menge von Xarelto eingenommen oder gegeben haben, als Sie sollten
Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie zu viel Xarelto Suspension zum Einnehmen eingenommen oder gegeben haben. Die Einnahme oder Gabe von zu viel Xarelto erhöht das Blutungsrisiko.

Wenn Sie die Einnahme oder Gabe von Xarelto abbrechen
Beenden Sie die Einnahme oder Gabe von Xarelto nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt, da mit Xarelto schwerwiegende Erkrankungen behandelt beziehungsweise verhindert werden können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere ähnliche Arzneimittel zur Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln kann Xarelto eine Blutung verursachen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Sehr starke Blutungen können zu einem plötzlichen Abfall des Blutdrucks (Schock) führen. In einigen Fällen kann es sein, dass die Blutung nicht sichtbar ist.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
- **Anzeichen einer Blutung**
  - lang anhaltende oder sehr starke Blutung
  - außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris.

  Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie oder das Kind enger überwacht werden müssen oder die Behandlung geändert werden muss.

- **Anzeichen schwerer Hautreaktionen**
  - sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse)
  - eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, Auffälligkeiten im Blut und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom).

  Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (bis zu 1 von 10.000 Behandelten).

- **Anzeichen schwerer allergischer Reaktionen**
  - Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken; Nesselausschlag und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks.

  Das Auftreten schwerer allergischer Reaktionen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen sowie, Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Verminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen, was eine blasse Haut und Schwächegefühl oder Atemlosigkeit verursachen kann
- Magen- oder Darmblutungen, Blutungen im Urogenitalbereich (einschließlich Blut im Urin und starke Monatsblutung), Nasenbluten, Zahnfleischbluten
- Blutung in ein Auge (einschließlich Blutung in die Bindehaut)
- Blutung in ein Gewebe oder eine Körperhöhle (Blutergüsse, blaue Flecken)
- Bluthusten
- Blutungen aus oder unter der Haut
- Blutung nach einer Operation
- Sickern von Blut oder Sekret aus der Operationswunde
- Schwellung von Gliedmaßen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Nierenfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Fieber
- Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
- niedriger Blutdruck (Symptome können Schwindel oder Ohnmacht beim Aufstehen sein)
- verminderte Leistungsfähigkeit (Schwäche, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautausschlag, Hautjucken
- Bluttests können erhöhte Werte für einige Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutung in das Gehirn oder innerhalb des Schädels (Symptome können Kopfschmerzen, einseitige Schwäche, Erbrechen, Krampfanfälle, getrübter Bewusstseinszustand und Nackensteife sein.
  Dies ist ein ernster medizinischer Notfall. Rufen Sie unverzüglich einen Notarzt!)
- Blutung in ein Gelenk, was zu Schmerzen und Schwellungen führt
- Thrombozytopenie (zu geringe Anzahl an Blutplättchen; Blutplättchen sind Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)
- allergische Reaktionen, einschließlich allergischer Hautreaktionen
- Leberfunktionseinschränkung (kann in Laboruntersuchungen, die Ihr Arzt durchführt, sichtbar werden)
- Bluttests können erhöhte Werte für Bilirubin, einige Enzyme der Bauchspeicheldrüse oder Leber sowie der Anzahl an Blutplättchen zeigen
- Ohnmacht

- Unwohlsein
- erhöhte Herzfrequenz
- Mundtrockenheit
- Nesselsucht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutung in einen Muskel
- Cholestase (verminderter Gallenfluss), Hepatitis einschließlich hepatozelluläre Schädigung (Leberentzündung einschließlich Leberschädigung)
- Gelbfärbung von Haut und Auge (Gelbsucht)
- örtlich begrenzte Schwellungen
- als Komplikation einer Herzuntersuchung, bei der ein Katheter in Ihre Beinarterie eingesetzt wurde, kann es zu einer Ansammlung von Blut (Hämatom) in der Leistengegend kommen (Pseudoaneurysma)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- Ansammlung von eosinophilen Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die eine Entzündung in der Lunge verursachen (eosinophile Pneumonie).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- Blutungen in der Niere, die manchmal mit Blut im Urin einhergehen und dazu führen, dass die Nieren nicht mehr richtig arbeiten (Antikoagulanzien-assoziierte Nephropathie)
- erhöhter Druck in den Bein- oder Armmuskeln nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Empfindungsstörungen, Gefühllosigkeit oder Lähmung führt (Kompartmentsyndrom nach einer Blutung)

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei mit Xarelto behandelten Kindern und Jugendlichen ähnlicher Art wie bei Erwachsenen und überwiegend leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen mit größerer Häufigkeit beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kopfschmerzen
- Fieber
- Nasenbluten
- Erbrechen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- schnellerer Herzschlag
- Bluttests können einen Anstieg von Bilirubin (Gallenpigment) zeigen
- Thrombozytopenie (zu geringe Anzahl an Blutplättchen; Blutplättchen sind Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)
- starke Monatsblutung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Bluttests können erhöhte Werte für eine Unterart von Bilirubin (direktes Bilirubin, Gallenpigment) zeigen

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie oder das Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xarelto aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder der Flasche nach "verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
Nach der Zubereitung ist die Suspension bei Raumtemperatur 14 Tage lang haltbar.

Nicht über 30 ºC lagern.
Nicht einfrieren. Nach Rekonstitution die zubereitete Suspension aufrecht stehend lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xarelto enthält
- Der Wirkstoff ist Rivaroxaban. Eine Glasflasche enthält entweder
  - 51,7 mg Rivaroxaban um 50 ml Wasser hinzuzufügen
  - oder 103,4 mg Rivaroxaban um 100 ml Wasser hinzuzufügen.

  Nach der Zubereitung enthält jeder ml der Suspension 1 mg Rivaroxaban.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Citronensäure (E 330), Hypromellose (2910), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), mikrokristalline Cellulose und Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Natriumbenzoat (E 211) (siehe Abschnitt 2 „Xarelto enthält Natriumbenzoat und Natrium“), Sucralose (E 955), Xanthangummi (E 415), Geschmack Sweet and Creamy (aus Geschmacksstoffen, Maltodextrin [Mais], Propylenglykol [E 1520] und arabisches Gummi [E 414]).

Wie Xarelto aussieht und Inhalt der Packung
Xarelto Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist ein weißes Granulat in einer Glasflasche mit kindergesichertem Schraubverschluss.

<u>Packungsgrößen</u>
- Für Kinder **unter 4 kg**:
  Faltschachtel mit einer Braunglasflasche mit 2,625 g Granulat (entsprechend 51,7 mg Rivaroxaban), zwei blauen Spritzen zu 1 ml, einer Wasserspritze zu 50 ml und einem Adapter.
- Für Kinder **ab 4 kg**:
  Faltschachtel mit einer Braunglasflasche mit 5,25 g Granulat (entsprechend 103,4 mg Rivaroxaban), zwei blauen Spritzen zu 5 ml und 10 ml, einer Wasserspritze zu 100 ml und einem Adapter.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Das individuelle gewichtsabhängige Dosisvolumen und die Häufigkeit der Gabe sind vom verschreibenden Arzt festzulegen. Die Angaben sind bei Aushändigung an die Eltern, Betreuungspersonen oder Patienten auf dem Umkarton zu vermerken.
Bitte befolgen Sie sorgfältig die jeder Packung beiliegende Gebrauchsanweisung.

Schauen Sie sich das Schulungsvideo an, auf das Sie über den QR-Code auf dem Patientenausweis zugreifen können. Ein Patientenausweis ist in jeder Arzneimittelpackung enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsanweisung

Gebrauchsanweisung

Xarelto 1 mg/ml

Flasche mit 2,625 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Wirkstoff: Rivaroxaban

Herstellung und Anwendung der Suspension zum Einnehmen (Mischung aus Granulat und Wasser)

Glossar und Symbole

- Granulat: Pulver (in der Flasche) mit dem Wirkstoff
- Wasserspritze: 50 ml Spritze zum Abmessen und Hinzufügen von 50 ml Wasser in die Flasche mit dem Xarelto-Granulat.
- Suspension: Mischung aus Granulat und Wasser (zum Einnehmen)
- Blaue Spritze: Spritze mit blauem Kolben zur Entnahme und zum Verabreichen von Xarelto.

Achtung: Gebrauchsanweisung für relevante Informationen hinsichtlich Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen beachten.

Gebrauchsanweisung beachten

Vor Sonnenlicht schützen

Vor Feuchtigkeit schützen

Hersteller

Herstellungsdatum

Verwendbar bis

Referenznummer

Chargennummer

Nur zum Einnehmen

Blaue Spritze – Einzelner Patient, mehrfach anwendbar

Wasserspritze – Nur zum einmaligen Gebrauch und nicht wiederverwendbar

Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden

Medizinprodukt

CE-Kennzeichnung

Bevor Sie beginnen

- Lesen Sie alle Abschnitte der Gebrauchsanweisung sorgfältig durch, bevor Sie Xarelto zum ersten Mal anwenden. Ziehen Sie diese vor der Verabreichung jeder Dosis nochmals zu Rate.
- Schauen Sie sich das Schulungsvideo an, auf das Sie über den QR-Code auf dem Patientenausweis zugreifen können. Ein Patientenausweis ist in jeder Arzneimittelpackung enthalten.
- Stellen Sie sicher, dass Sie die Anweisungen verstanden haben. Falls dies nicht der Fall sein sollte, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Weitere Informationen zu Xarelto finden Sie in der Packungsbeilage.

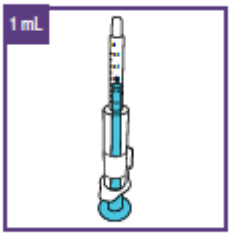
Packungsinhalt

Jede Packung Xarelto enthält die folgenden Bestandteile:

1 Flasche mit kindergesichertem Schraubverschluss, enthält das Xarelto-Granulat.

1 verpackte Wasserspritze (zum einmaligen Gebrauch)

1 verpackter Flaschenadapter



2 verpackte blaue 1 ml-Spritzen

1 Gebrauchsanweisung (dieses Dokument)

1 Packungsbeilage
Enthält wichtige Informationen über Xarelto.

1 Patientenausweis
Wichtige Informationen für Notfälle.
Der Patient muss diese Karte stets bei sich tragen und jedem Arzt oder Zahnarzt vor der Behandlung vorlegen.

Warnhinweise:

Packen Sie die einzelnen Bestandteile **nicht** aus, bevor Sie in der Gebrauchsanweisung hierzu aufgefordert werden.
Verwenden Sie Xarelto **nicht**, wenn irgendwelche Bestandteile geöffnet wurden oder beschädigt sind.
Verwenden Sie Xarelto **nicht**, wenn das auf der Verpackung angegebene Verfalldatum überschritten ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Verwenden Sie **ausschließlich** stilles Trinkwasser für die Herstellung der Suspension, um die Bildung von Luftblasen zu vermeiden, das bedeutet, dass Sie entweder
  - frisches Leitungswasser oder
  - kohlensäurefreies (stilles) Mineralwasser verwenden können
- Es ist sehr wichtig, dem Granulat in der Flasche die genaue Menge Wasser hinzuzufügen, um die korrekte Konzentration von Xarelto sicherzustellen.
  - Verwenden Sie die Wasserspritze, um 50 ml Wasser abzumessen, siehe unten für weitere Informationen.
  - Messen Sie die Wassermenge, die der Flasche hinzugefügt werden soll, sehr sorgfältig ab.
- Nach der Herstellung kann die Suspension 14 Tage lang verwendet werden, wenn sie bei Raumtemperatur gelagert wird.
  Notieren Sie das Verfalldatum der Suspension (Datum der Herstellung der Suspension plus 14 Tage) im dafür vorgesehenen Feld auf dem Flaschenetikett.
- Lagern Sie die Suspension **nicht** bei Temperaturen über 30 °C. **Nicht** einfrieren.
  Falls die Suspension im Kühlschrank aufbewahrt wurde, diese zuerst wieder Raumtemperatur annehmen lassen, bevor Sie die entsprechende Dosis entnehmen.
- Schütteln Sie die Suspension bei der Herstellung **mindestens 60 Sekunden** lang.
- Schütteln Sie die Suspension vor jeder Verabreichung **mindestens 10 Sekunden** lang.
- Es ist sehr wichtig, dass das verschriebene Dosisvolumen von Xarelto verabreicht wird.
  - Stellen Sie sicher, dass Ihnen die verschriebene Dosis und die Verabreichungshäufigkeit bekannt sind. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie die verschriebene Dosis und Verabreichungshäufigkeit nicht kennen.
  - Stellen Sie die blaue Spritze sorgfältig entsprechend des verschriebenen Volumens ein.
  - Verabreichen Sie die verschriebene Dosis mit der blauen Spritze. Folgen Sie den Anweisungen des Arztes, wie häufig pro Tag die verschriebene Dosis zu verabreichen ist.
  - Prüfen Sie die Suspension zum Einnehmen in der blauen Spritze vor der Verabreichung auf Luftblasen.
- Falls Ihr Kind wiederholt nicht die gesamte verschriebene Dosis einnimmt oder einen Teil wieder ausspuckt, kontaktieren Sie den Arzt Ihres Kindes für weitere Anweisungen.
- Bewahren Sie die Suspension zum Einnehmen zwischen den Dosisgaben für Kinder unzugänglich auf.
- Bewahren Sie die Gebrauchsanweisung auf, damit Sie später während der Anwendung von Xarelto auf diese zurückgreifen können.

Verwendung von Xarelto

- Die Xarelto-Suspension ist nur zum Einnehmen vorgesehen.
- Das Volumen und die Verabreichungshäufigkeit von Xarelto hängen vom Gewicht Ihres Kindes ab. Daher wird sich dies im Laufe der Zeit verändern, wenn Ihr Kind Xarelto über einen längeren Zeitraum erhält.
  - Der Arzt Ihres Kindes nennt Ihnen das korrekte Dosisvolumen.
  - **Ändern Sie die Dosis nicht selber.**
  - Verabreichen Sie **immer** die von dem Arzt Ihres Kindes verschriebene Dosis und lassen Sie die korrekte Dosierung im dafür vorgesehenen Feld auf der Außenseite der Schachtel eintragen.
    Falls in diesem Feld nichts eingetragen ist, bitten Sie den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker um diese Informationen.
- Befolgen Sie die detaillierte Gebrauchsanweisung in den folgenden Kapiteln.
  Halten Sie die Anweisungen zur Verabreichung strikt ein (siehe Packungsbeilage).

1. Herstellung der Suspension zum Einnehmen

Schritt 1.1: Vorbereitung

Die Herstellung der Suspension erfolgt einmal mit jeder neuen Packung.
Vor der Herstellung der Suspension:

a. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Seife und trocknen Sie diese anschließend ab.

b. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Verpackung. Wenden Sie das Arzneimittel **nicht** an, wenn es abgelaufen ist.

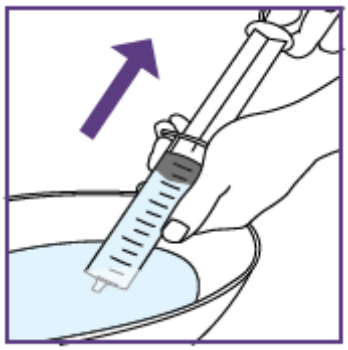
c. Legen Sie folgende zusätzliche Gegenstände bereit:

- Behältnis mit mindestens 150 ml Wasser:
  - Entweder frisches Leitungswasser oder kohlensäurefreies (stilles) Mineralwasser
  - Achten Sie darauf, dass das Wasser Zimmertemperatur hat
- Sauberes Tuch zur Aufnahme von überschüssigem Wasser

Schritt 1.2: Abfüllen der benötigten Wassermenge

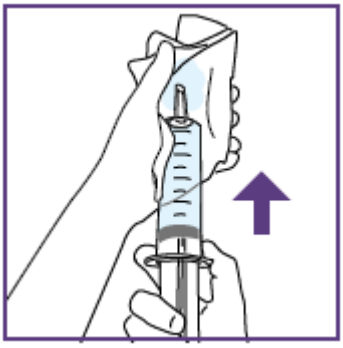
Bei jedem Öffnen einer neuen Packung ausschließlich die neuen Bestandteile der neuen Packung verwenden.

a. Packen Sie die Wasserspritze aus.

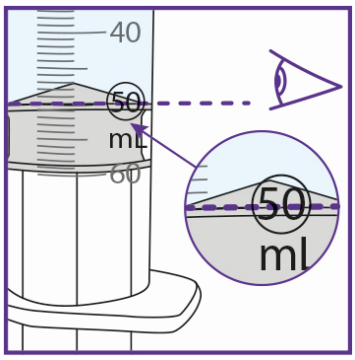


b. Tauchen Sie die Öffnung der Wasserspritze in das Behältnis mit Wasser.
c. Entnehmen Sie ein Volumen von mehr als 50 ml. Ziehen Sie hierfür den Kolben in Ihre Richtung und stellen Sie sicher, dass die Öffnung der Wasserspritze die ganze Zeit unter der Wasseroberfläche bleibt. Dadurch werden Luftblasen in der Spritze vermieden.
d. Nehmen Sie die Spritze aus dem Wasser.

e. Drehen Sie die Wasserspritze so, dass die Öffnung nach oben zeigt.
→ Wird die Spritze nach oben gehalten, steigen eventuell vorhandene Luftblasen nach oben.
Tippen Sie die Spritze leicht mit den Fingern an, damit Luftblasen nach oben steigen.

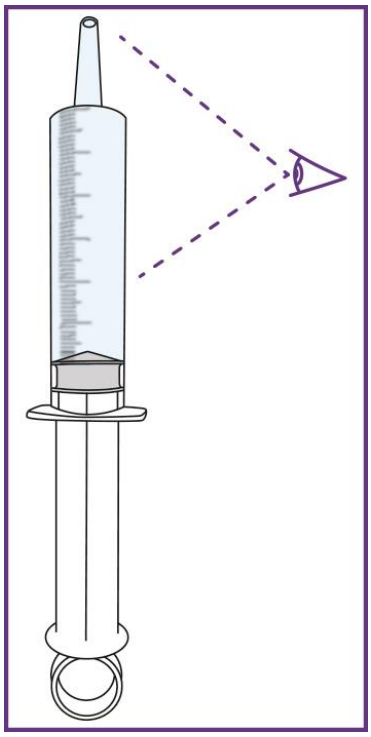


f. Drücken Sie den Kolben hinein, bis der obere Ring des Kolbens die 50 ml Markierung erreicht.
→ Beim Drücken des Kolbens kann Wasser aus der Spitze der Spritze austreten. Dieses überschüssige Wasser mit einem Tuch aufnehmen.



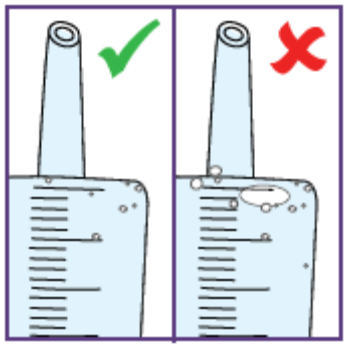
Warnhinweis:

Der obere Ring des schwarzen Kolbens **muss sich genau auf Höhe der 50 ml Markierung befinden**, damit die korrekte Konzentration der Suspension erreicht wird.



g. Halten Sie die Wasserspritze weiterhin mit der Öffnung nach oben und prüfen Sie das Wasser in der Spritze sorgfältig:
   - auf das korrekte Volumen,
   - auf Luftblasen.

   Kleine Luftblasen sind nicht kritisch, aber große Luftblasen sind kritisch. Siehe unten für weitere Erläuterungen.

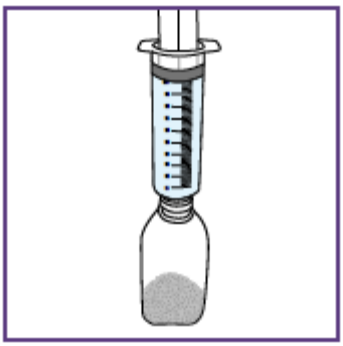


h. **Falls die Spritze nicht korrekt befüllt wurde oder zu viel Luft enthält:**
   - Entleeren Sie die Wasserspritze.
   - Wiederholen Sie die Schritte b. bis h.

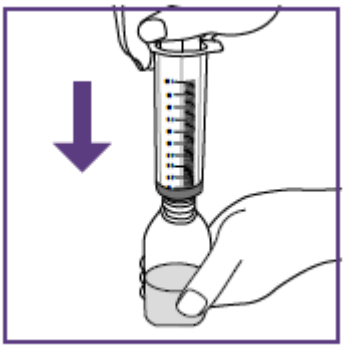
Schritt 1.3: Wasser zum Granulat hinzufügen

a. Falls das Granulat in der Flasche verklumpt erscheint:
   - Klopfen Sie die Flasche vorsichtig in die Hand.
   - Dabei **Vorsicht walten lassen**, da die Flasche aus Glas besteht.

b. Schrauben Sie den kindergesicherten Verschluss der Flasche ab (nach unten drücken und gegen den Uhrzeigersinn drehen).



c. Platzieren Sie die befüllte Wasserspritze auf den oberen Rand der Flaschenöffnung.

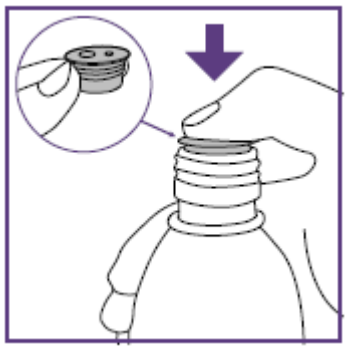


d. Halten Sie die Flasche gut fest.
e. Drücken Sie langsam den Kolben der Spritze nach unten. **Achten Sie darauf, dass das Wasser vollständig in die Flasche überführt wird.**
f. Entsorgen Sie die Wasserspritze im Hausmüll.

Schritt 1.4: Aufsetzen des Adapters und Mischen der Suspension zum Einnehmen

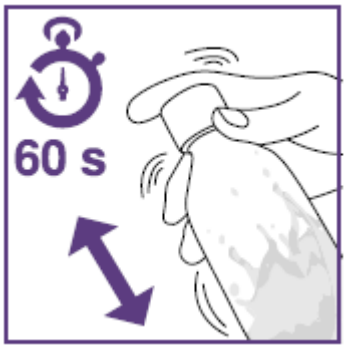
Der Adapter dient dazu, die blaue Spritze mit der Suspension zu befüllen.

a. Packen Sie den Flaschenadapter aus.

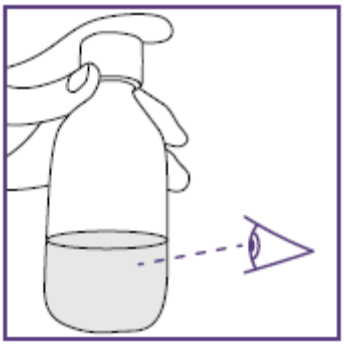


b. Drücken Sie den Adapter vollständig in den Flaschenhals.

c. Verschließen Sie die Flasche fest mit dem Schraubverschluss.



d. Schütteln Sie **vorsichtig** die Flasche für **mindestens 60 Sekunden**.
→ So wird eine gut durchmischte Suspension sichergestellt.



e. Prüfen Sie, ob die Suspension gründlich vermischt wurde, das heißt:
- keine Klumpen
- kein Bodensatz.

⚠	**Warnhinweis:**

Um die korrekte Dosierung sicherzustellen, darf die Suspension **keine** Klumpen oder Bodensatz enthalten.

f. **Falls Klumpen oder Bodensatz vorhanden sind,** wiederholen Sie die Schritte d. bis f.
→ Wenn keine Klumpen oder Bodensatz mehr vorhanden sind, ist die Suspension gebrauchsfertig.
Geben Sie kein zusätzliches Wasser in die Flasche.
Die Suspension ist bei Raumtemperatur 14 Tage lang haltbar.

g. Notieren Sie das Verfalldatum der gerade eben hergestellten Suspension auf dem Flaschenetikett.
Datum der Herstellung + 14 Tage
Das gezeigte Piktogramm ist lediglich ein Beispiel.

2. Einstellen der verschriebenen Dosis bei jeder neuen blauen Spritze

Um Über- oder Unterdosierungen zu vermeiden, ist eine genaue Dosierung der Suspension erforderlich.
Bevor Sie das erste Mal eine Dosis aus der Flasche entnehmen, muss die beiliegende blaue Spritze gemäß der vom Arzt Ihres Kindes verschriebenen Dosis eingestellt werden. Diese Information befindet sich im dafür vorgesehenen Bereich auf der Schachtel. Falls hier keine Informationen eingetragen wurden, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker.
Nach dem Einstellen der Dosis kann dieselbe blaue Spritze für alle Verabreichungen der in Schritt 1 hergestellten Flasche mit Suspension verwendet werden.
Sobald die blaue Spritze für die erforderliche Dosis eingestellt wurde, kann sie nicht mehr verstellt werden.

Die blaue Spritze hat eine Skala (ml).
Die Skala der blauen 1 ml-Spritze beginnt mit 0,2 ml.
Die Markierungen sind in Schritten von 0,1 ml angebracht.

Hinweis:
Entfernen Sie das abziehbare Etikett erst, wenn Sie in der Gebrauchsanweisung dazu aufgefordert werden.
Die blaue Spritze besitzt einen **roten** Knopf zur Einstellung des Volumens. Dieser Knopf ist zunächst von einem abziehbaren Etikett verdeckt. Durch Drücken des roten Knopfes wird das Volumen der Spritze eingestellt, dieses ist nur einmal möglich. Drücken Sie **nicht** auf den **roten** Knopf, bevor Sie in der Gebrauchsanweisung dazu aufgefordert werden.
Wenn der **rote** Knopf gedrückt wurde, kann das Volumen nicht mehr verstellt werden.

a. Prüfen Sie die im entsprechenden Feld auf der Außenseite der Schachtel angegebene Dosis.

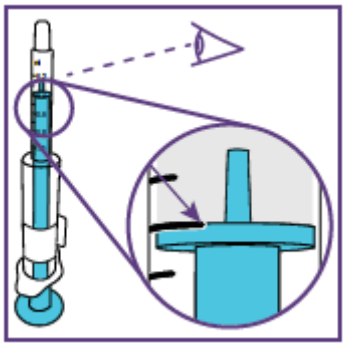
b. **Falls diese Informationen nicht verfügbar sind:**
Bitten Sie Ihren Apotheker oder Arzt, diese bereitzustellen.

c. Halten Sie die blaue Spritze mit der Öffnung nach oben.

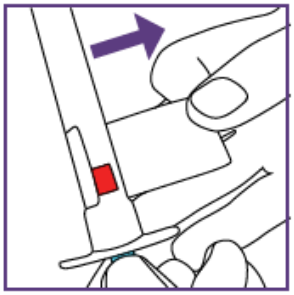
d. Ziehen Sie **langsam** den Kolben, bis der obere Rand die Markierung des zu verabreichenden Volumens erreicht.
→ Beim Bewegen des Kolbens hören Sie bei jedem einstellbaren Volumenschritt ein Klicken.

⚠	**Warnhinweis:**

Der obere Rand des Kolbens **muss genau auf einer Linie** mit der jeweiligen Markierung des zu verabreichenden Volumens sein.



Das gezeigte Piktogramm ist lediglich ein Beispiel. Ihr Volumen kann hiervon abweichen.
Achten Sie darauf, den Kolben **nicht** über das zu verabreichende Volumen hinaus zu ziehen.
Achten Sie darauf, beim Ziehen des Kolbens **nicht** auf das Etikett zu drücken.



e. Entfernen Sie das Etikett der blauen Spritze **vollständig**.
→ Sie sehen nun den **roten** Knopf zum Einstellen des Volumens.
f. Prüfen Sie erneut die Position des Kolbens. Stellen Sie sicher, dass sich der obere Rand des Kolbens genau auf einer Linie mit der jeweiligen Markierung des zu verabreichenden Volumens befindet.
g. **Falls die Position des blauen Kolbens nicht dem erforderlichen Volumen entspricht:**
Passen Sie diese entsprechend an.

h. Wenn die Position des blauen Kolbens genau dem benötigten Volumen entspricht, drücken Sie den **roten** Knopf, um die Einstellung vorzunehmen.
→ Die erforderliche Dosis ist jetzt eingestellt.
→ Beim Drücken auf den roten Knopf ist ein weiteres Klicken zu hören.
Das Klicken ist später nicht mehr hörbar.

⚠	**Warnhinweis:**

Falls Sie feststellen, dass die falsche Dosis eingestellt wurde (der rote Knopf wurde gedrückt als der Kolben an der falschen Position war), verwenden Sie die entsprechende blaue Ersatzspritze.
Wiederholen Sie die Schritte a. bis h. mit der neuen blauen Spritze.

i. Drücken Sie den Kolben so weit wie möglich nach oben in die blaue Spritze.
→ Die blaue Spritze ist jetzt anwendungsbereit.

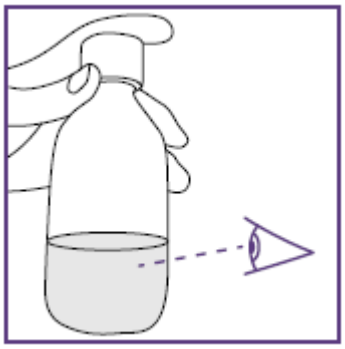
3. Verabreichung der Suspension zum Einnehmen

Befolgen Sie die unten beschriebenen Schritte bei jeder erforderlichen Verabreichung.

Schritt 3.1: Mischen der Suspension zum Einnehmen

⚠	**Warnhinweis:**
Falls die Suspension zuvor im Kühlschrank gelagert wurde, lassen Sie diese Raumtemperatur annehmen.	

a. Schütteln Sie **vorsichtig** vor jeder Anwendung die Flasche für **mindestens 10 Sekunden**.
→ So wird eine gut durchmischte Suspension sichergestellt.



b. Prüfen Sie, ob die Suspension gründlich vermischt wurde, das heißt:
- keine Klumpen
- kein Bodensatz.

c. **Falls Klumpen oder Bodensatz vorhanden sind:**
Wiederholen Sie die Schritte a. und b.

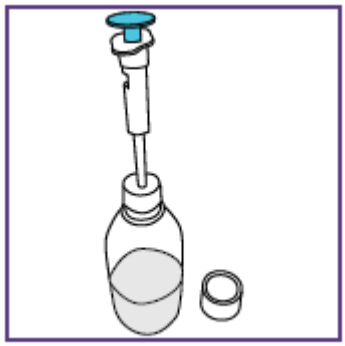
d. Schütteln kann zu Schaumbildung führen.
Lassen Sie die Flasche stehen bis sich der Schaum wieder aufgelöst hat.

e. Schrauben Sie den Flaschenverschluss ab, lassen Sie dabei den Adapter auf der Flasche.

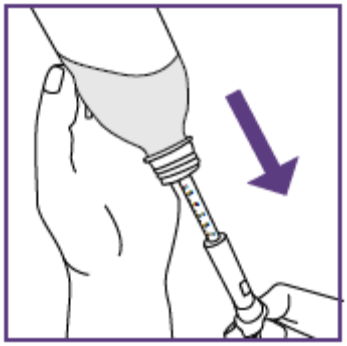
Hinweis:
Die größere Öffnung des Adapters dient zum Aufsetzen der blauen Spritze.
Die Oberfläche des Flaschenadapters muss frei von Flüssigkeit sein.

f. **Falls sich Flüssigkeit auf dem Adapter befindet:**
Entfernen Sie die Flüssigkeit mit einem sauberen Tuch.

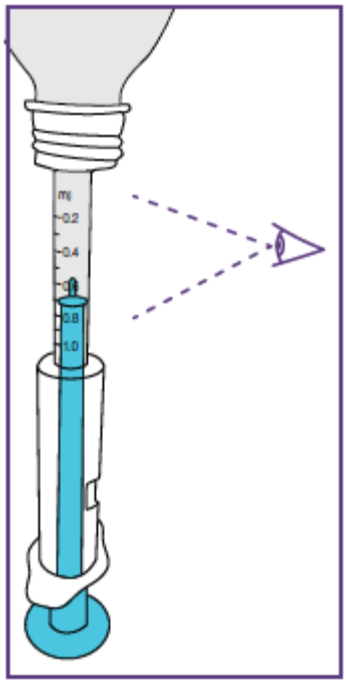
Schritt 3.2: Entnahme der erforderlichen Dosis



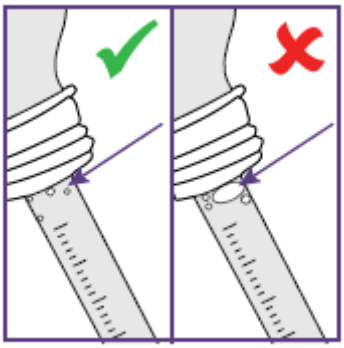
a. Halten Sie die Flasche in aufrechter Position. Führen Sie **vollständig** die Spitze der blauen Spritze in die große Öffnung des Adapters ein.



b. Drehen Sie die Flasche kopfüber.
c. Ziehen Sie **langsam** den blauen Kolben bis er stoppt (bis die eingestellte Dosis erreicht ist).



d. Prüfen Sie sorgfältig, ob sich Luft in der blauen Spritze befindet.
Kleinere Luftblasen sind nicht kritisch.

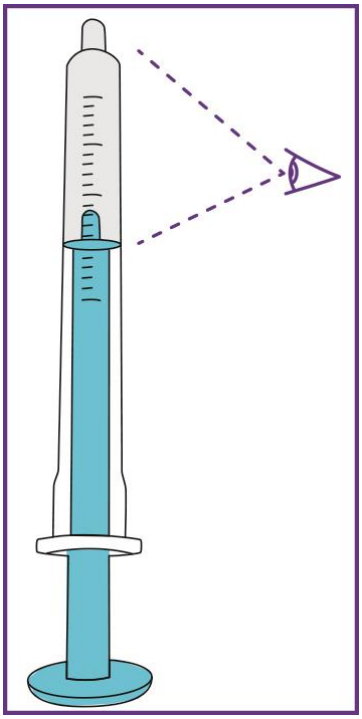


e. **Falls größere Luftblasen vorhanden sind:**

- Geben Sie die Suspension wieder in die Flasche zurück, indem Sie den Kolben wieder so weit wie möglich in die blaue Spritze drücken.
- Wiederholen Sie die Schritte b. bis e.

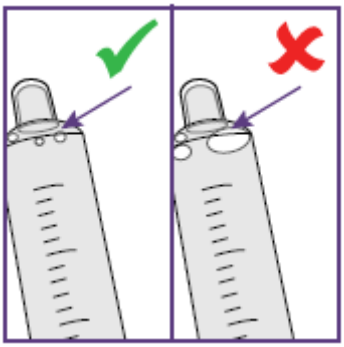
f. Bringen Sie die Flasche wieder in aufrechte Position.

g. Nehmen Sie die blaue Spritze **vorsichtig** vom Adapter ab.



h. Halten Sie die blaue Spritze aufrecht und prüfen Sie:

- ob die Spitze der blauen Spritze gefüllt ist,
- ob die blaue Spritze mit dem richtigen Volumen befüllt wurde,
- ob keine großen Luftblasen vorhanden sind.

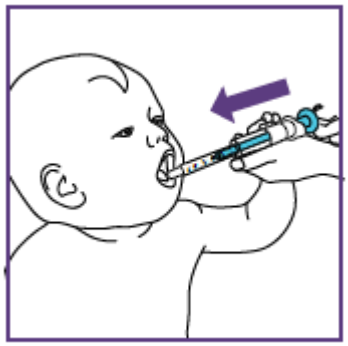


i. **Falls die Spritze größere Luftblasen oder Luft in der Spitze enthält:**

- Führen Sie die Spitze der blauen Spritze wieder vollständig in die große Öffnung des Adapters ein.
- Geben Sie die Suspension wieder in die Flasche zurück, indem Sie den Kolben wieder so weit wie möglich in die blaue Spritze drücken.
- Wiederholen Sie die Schritte b. bis h., bis keine größeren Luftblasen mehr sichtbar sind.

j. Verschließen Sie die Flasche mit dem Schraubverschluss. Verabreichen Sie die Suspension sofort nach Befüllen der blauen Spritze (siehe Schritt 3.3).

Schritt 3.3: Verabreichen der verschriebenen Dosis



a. Platzieren Sie die blaue Spritze im Mund des Patienten.
b. Richten Sie die Spitze auf die Innenseite der Wange, sodass normales Schlucken möglich ist.
c. Drücken Sie **langsam** den Kolben nach unten, bis er stoppt (die blaue Spritze ist vollständig geleert).
d. Stellen Sie sicher, dass der Patient die gesamte Dosis schluckt.

⚠	**Warnhinweis:**

Der Patient muss die gesamte Dosis des Arzneimittels schlucken.
Falls die Dosis wiederholt nicht vollständig geschluckt wurde oder sich der Patient erbricht, wenden Sie sich für weitere Anweisungen an Ihren Arzt.

e. Ermuntern Sie den Patienten, eine typische Portion Flüssigkeit zu trinken.
- Bei einem 6 Monate alten Säugling sind dies beispielsweise 20 ml.
- Das kann auch Muttermilch sein.

4. Reinigung und Aufbewahrung

Die blaue Spritze muss nach jeder Anwendung gereinigt werden.
Befolgen Sie die nachfolgenden Schritte zur Reinigung der Spritze. Insgesamt sind für eine gründliche Reinigung **drei** Reinigungszyklen notwendig.

Vor Beginn benötigen Sie für Schritt 4.1 die folgenden Gegenstände:
- Zwei Behältnisse (beispielsweise Tassen oder Schalen)
  - ein Behältnis mit Trinkwasser,
  - ein leeres Behältnis.

Schritt 4.1: Reinigung

a. Tauchen Sie die Spitze der blauen Spritze in das Behältnis mit Wasser.
b. Ziehen Sie Wasser auf, bis der Kolben stoppt.

c. Entleeren Sie die blaue Spritze in das bereitgestellte leere Behältnis.

d. Wiederholen Sie die Schritte a. bis c. **noch zweimal**.
e. Schieben Sie nach der Reinigung den Kolben wieder ein, bis er stoppt.
f. Trocknen Sie die Außenfläche der Spritze mit einem sauberen Tuch.

⚠	**Warnhinweis:**

- Reinigen Sie die blaue Spritze nicht im Geschirrspüler.
- Die blaue Spritze darf nicht abgekocht werden.

Schritt 4.2: Aufbewahrung

Lagern Sie die blaue Spritze bis zum nächsten Gebrauch sauber und trocken, z.B. in der Verpackung von Xarelto.

Schützen Sie sie vor Sonnenlicht.

⚠	**Warnhinweis:**

Die blaue Spritze **kann bis zu 14 Tage lang verwendet werden.**

Lagern Sie die Suspension bei Temperaturen unter 30 °C.

	Warnhinweis:

Frieren Sie die Suspension **nicht** ein.
Die hergestellte Suspension ist bei Raumtemperatur bis zu 14 Tage lang stabil (Herstellungsdatum plus 14 Tage).
Bewahren Sie Xarelto für Kinder unzugänglich auf.
Lagern Sie die hergestellte Suspension aufrecht.

5. Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial, Spritzen und Adapter sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

6. Beschädigung/Fehlfunktion

Alle schwerwiegenden Vorkommisse, die im Zusammenhang mit dem Produkt auftreten, sollten dem Hersteller und der zuständigen Behörde in Ihrem Land gemeldet werden.

Gebrauchsanweisung

Gebrauchsanweisung

Xarelto 1 mg/ml

Flasche mit 5,25 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Wirkstoff: Rivaroxaban

Herstellung und Anwendung der Suspension zum Einnehmen (Mischung aus Granulat und Wasser)

Glossar und Symbole

- Granulat: Pulver (in der Flasche) mit dem Wirkstoff
- Wasserspritze: 100 ml Spritze zum Abmessen und Hinzufügen von 100 ml Wasser in die Flasche mit dem Xarelto-Granulat.
- Suspension: Mischung aus Granulat und Wasser (zum Einnehmen)
- Blaue Spritze: Spritze mit blauem Kolben zur Entnahme und zum Verabreichen von Xarelto.

Achtung: Gebrauchsanweisung für relevante Informationen hinsichtlich Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen beachten.

Gebrauchsanweisung beachten

Vor Sonnenlicht schützen

Vor Feuchtigkeit schützen

Hersteller

Herstellungsdatum

Verwendbar bis

Referenznummer

Chargennummer

Nur zum Einnehmen

Blaue Spritze – Einzelner Patient, mehrfach anwendbar

Wasserspritze – Nur zum einmaligen Gebrauch und nicht wiederverwendbar

Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden

Medizinprodukt

CE-Kennzeichnung

Bevor Sie beginnen

- Lesen Sie alle Abschnitte der Gebrauchsanweisung sorgfältig durch, bevor Sie Xarelto zum ersten Mal anwenden. Ziehen Sie diese vor der Verabreichung jeder Dosis nochmals zu Rate.
- Schauen Sie sich das Schulungsvideo an, auf das Sie über den QR-Code auf dem Patientenausweis zugreifen können. Ein Patientenausweis ist in jeder Arzneimittelpackung enthalten.
- Stellen Sie sicher, dass Sie die Anweisungen verstanden haben. Falls dies nicht der Fall sein sollte, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Weitere Informationen zu Xarelto finden Sie in der Packungsbeilage.

Packungsinhalt

Jede Packung Xarelto enthält die folgenden Bestandteile:

1 Flasche mit kindergesichertem Schraubverschluss, enthält das Xarelto-Granulat.

1 verpackte Wasserspritze (zum einmaligen Gebrauch)

1 verpackter Flaschenadapter

2 verpackte blaue 5 ml-Spritzen

2 verpackte blaue 10 ml-Spritzen

1 Gebrauchsanweisung (dieses Dokument)

1 Packungsbeilage
Enthält wichtige Informationen über Xarelto.

1 Patientenausweis
Wichtige Informationen für Notfälle.
Der Patient muss diese Karte stets bei sich tragen und jedem Arzt oder Zahnarzt vor der Behandlung vorlegen.

⚠	**Warnhinweise:**

Packen Sie die einzelnen Bestandteile **nicht** aus, bevor Sie in der Gebrauchsanweisung hierzu aufgefordert werden.
Verwenden Sie Xarelto **nicht**, wenn irgendwelche Bestandteile geöffnet wurden oder beschädigt sind.
Verwenden Sie Xarelto **nicht**, wenn das auf der Verpackung angegebene Verfalldatum überschritten ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Verwenden Sie **ausschließlich** stilles Trinkwasser für die Herstellung der Suspension, um die Bildung von Luftblasen zu vermeiden, das bedeutet, dass Sie entweder
  - frisches Leitungswasser oder
  - kohlensäurefreies (stilles) Mineralwasser verwenden können.
- Es ist sehr wichtig, dem Granulat in der Flasche die genaue Menge Wasser hinzuzufügen, um die korrekte Konzentration von Xarelto sicherzustellen.
  - Verwenden Sie die Wasserspritze, um 100 ml Wasser abzumessen, siehe unten für weitere Informationen.
  - Messen Sie die Wassermenge, die der Flasche hinzugefügt werden soll, sehr sorgfältig ab.
- Nach der Herstellung kann die Suspension 14 Tage lang verwendet werden, wenn sie bei Raumtemperatur gelagert wird.
  Notieren Sie das Verfalldatum der Suspension (Datum der Herstellung der Suspension plus 14 Tage) im dafür vorgesehenen Feld auf dem Flaschenetikett.
- Lagern Sie die Suspension **nicht** bei Temperaturen über 30 °C. **Nicht** einfrieren.

Falls die Suspension im Kühlschrank aufbewahrt wurde, diese zuerst wieder Raumtemperatur annehmen lassen, bevor Sie die entsprechende Dosis entnehmen.

- Schütteln Sie die Suspension bei der Herstellung **mindestens 60 Sekunden** lang.
- Schütteln Sie die Suspension vor jeder Verabreichung **mindestens 10 Sekunden** lang.
- Es ist sehr wichtig, dass das verschriebene Dosisvolumen von Xarelto verabreicht wird.
  - Stellen Sie sicher, dass Ihnen die verschriebene Dosis und die Verabreichungshäufigkeit bekannt sind. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie die verschriebene Dosis und Verabreichungshäufigkeit nicht kennen.
  - Stellen Sie die blaue Spritze sorgfältig entsprechend des verschriebenen Volumens ein.
  - Verabreichen Sie die verschriebene Dosis mit der blauen Spritze. Folgen Sie den Anweisungen des Arztes, wie häufig pro Tag die verschriebene Dosis zu verabreichen ist.
  - Prüfen Sie die Suspension zum Einnehmen in der blauen Spritze vor der Verabreichung auf Luftblasen.
- Falls Ihr Kind wiederholt nicht die gesamte verschriebene Dosis einnimmt oder einen Teil wieder ausspuckt, kontaktieren Sie den Arzt Ihres Kindes für weitere Anweisungen.
- Bewahren Sie die Suspension zum Einnehmen zwischen den Dosisgaben für Kinder unzugänglich auf.
- Bewahren Sie die Gebrauchsanweisung auf, damit Sie später während der Anwendung von Xarelto auf diese zurückgreifen können.

Verwendung von Xarelto

- Die Xarelto-Suspension ist nur zum Einnehmen vorgesehen.
- Das Volumen und die Verabreichungshäufigkeit von Xarelto hängen vom Gewicht Ihres Kindes ab. Daher wird sich dies im Laufe der Zeit verändern, wenn Ihr Kind Xarelto über einen längeren Zeitraum erhält.
  - Der Arzt Ihres Kindes nennt Ihnen das korrekte Dosisvolumen.
  - **Ändern Sie die Dosis nicht selber.**
  - Verabreichen Sie **immer** die von dem Arzt Ihres Kindes verschriebene Dosis und lassen Sie die korrekte Dosierung und Verabreichungshäufigkeit im dafür vorgesehenen Feld auf der Außenseite der Schachtel eintragen.
    Falls in diesem Feld nichts eingetragen ist, bitten Sie den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker um diese Informationen.
- Befolgen Sie die detaillierte Gebrauchsanweisung in den folgenden Kapiteln.
  Halten Sie die Anweisungen zur Verabreichung strikt ein (siehe Packungsbeilage).

1. Herstellung der Suspension zum Einnehmen

Schritt 1.1: Vorbereitung

Die Herstellung der Suspension erfolgt einmal mit jeder neuen Packung.
Vor der Herstellung der Suspension:

a. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Seife und trocknen Sie diese anschließend ab.

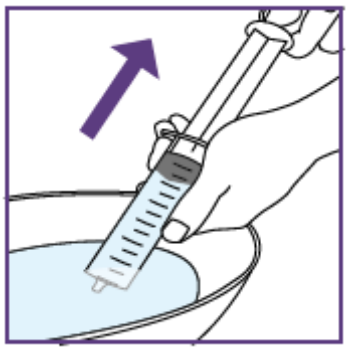
b. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Verpackung. Wenden Sie das Arzneimittel **nicht** an, wenn es abgelaufen ist.

c. Legen Sie folgende zusätzliche Gegenstände bereit:

- Behältnis mit mindestens 150 ml Wasser:
  - Entweder frisches Leitungswasser oder kohlensäurefreies (stilles) Mineralwasser
  - Achten Sie darauf, dass das Wasser Zimmertemperatur hat
- Sauberes Tuch zur Aufnahme von überschüssigem Wasser

Schritt 1.2: Abfüllen der benötigten Wassermenge

Bei jedem Öffnen einer neuen Packung ausschließlich die neuen Bestandteile in der neuen Packung verwenden.



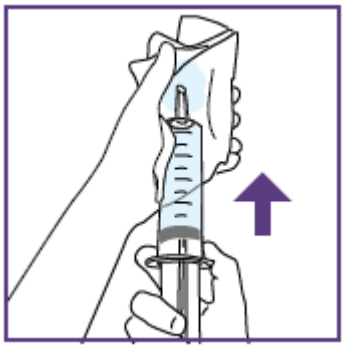
a. Packen Sie die Wasserspritze aus.

b. Tauchen Sie die Öffnung der Wasserspritze in das Behältnis mit Wasser.

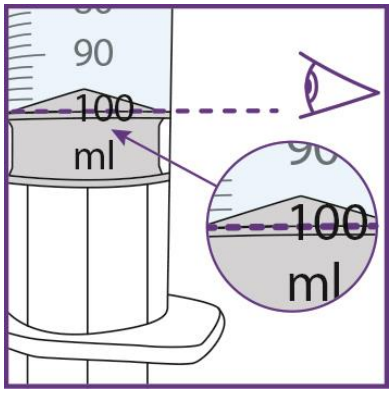
c. Entnehmen Sie ein Volumen von mehr als 100 ml. Ziehen Sie hierfür den Kolben in Ihre Richtung und stellen Sie sicher, dass die Öffnung der Wasserspritze die ganze Zeit unter der Wasseroberfläche bleibt. Dadurch werden Luftblasen in der Spritze vermieden.

d. Nehmen Sie die Spritze aus dem Wasser.

e. Drehen Sie die Wasserspritze so, dass die Öffnung nach oben zeigt.
   → Wird die Spritze nach oben gehalten, steigen eventuell vorhandene Luftblasen nach oben.
   Tippen Sie die Spritze leicht mit den Fingern an, damit Luftblasen nach oben steigen.

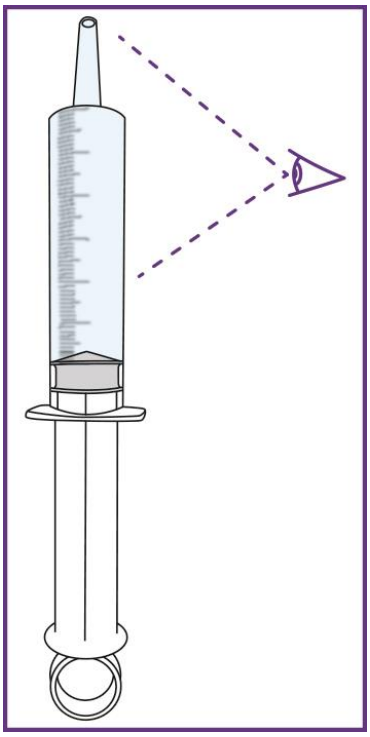


f. Drücken Sie den Kolben hinein, bis der obere Ring des Kolbens die 100 ml Markierung erreicht.
→ Beim Drücken des Kolbens kann Wasser aus der Spitze der Spritze austreten. Dieses überschüssige Wasser mit einem Tuch aufnehmen.



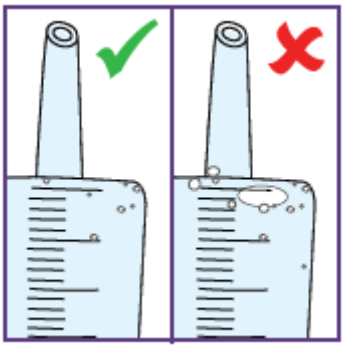
Warnhinweis:

Der obere Ring des schwarzen Kolbens **muss sich genau auf Höhe der 100 ml-Markierung befinden**, damit die korrekte Konzentration der Suspension erreicht wird.



g. Halten Sie die Wasserspritze weiterhin mit der Öffnung nach oben und prüfen Sie das Wasser in der Spritze sorgfältig:
- auf das korrekte Volumen,
- auf Luftblasen.

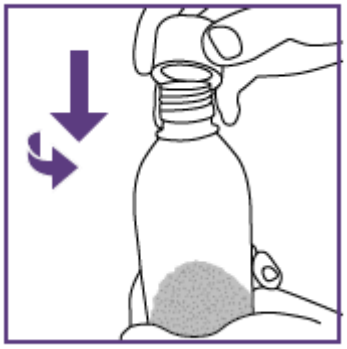
Kleine Luftblasen sind nicht kritisch, aber große Luftblasen sind kritisch. Siehe unten für weitere Erläuterungen.



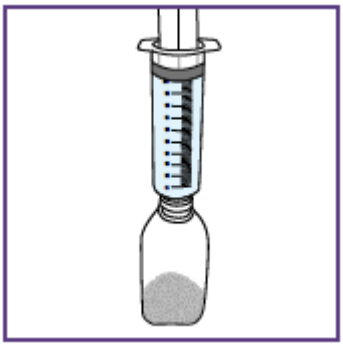
h. **Falls die Spritze nicht korrekt befüllt wurde oder zu viel Luft enthält:**
   - Entleeren Sie die Wasserspritze.
   - Wiederholen Sie die Schritte b. bis h.

Schritt 1.3: Wasser zum Granulat hinzufügen

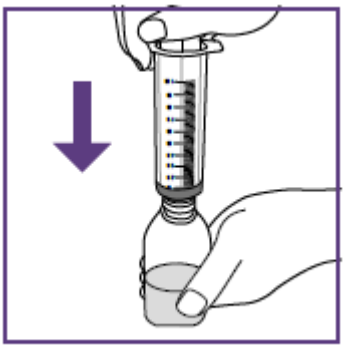
a. Falls das Granulat in der Flasche verklumpt erscheint:
   - Klopfen Sie die Flasche vorsichtig in die Hand.
   - Dabei **Vorsicht walten lassen**, da die Flasche aus Glas besteht.



b. Schrauben Sie den kindergesicherten Verschluss der Flasche ab (nach unten drücken und gegen den Uhrzeigersinn drehen).



c. Platzieren Sie die befüllte Wasserspritze auf den oberen Rand der Flaschenöffnung.

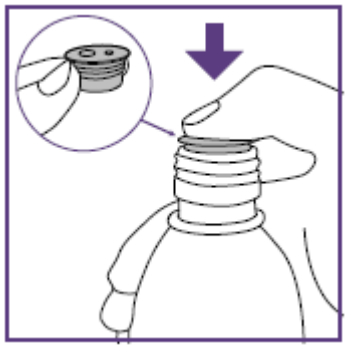


d. Halten Sie die Flasche gut fest.
e. Drücken Sie langsam den Kolben der Spritze nach unten. **Achten Sie darauf, dass das Wasser vollständig in die Flasche überführt wird.**
f. Entsorgen Sie die Wasserspritze im Hausmüll.

Schritt 1.4: Aufsetzen des Adapters und Mischen der Suspension zum Einnehmen

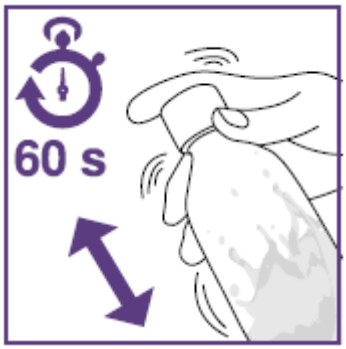
Der Adapter dient dazu, die blaue Spritze mit der Suspension zu befüllen.

a. Packen Sie den Flaschenadapter aus.

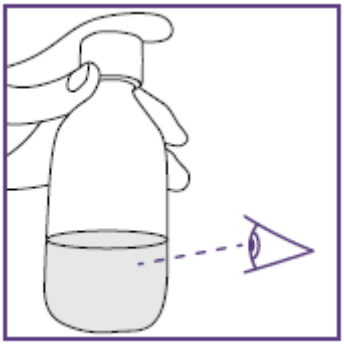


b. Drücken Sie den Adapter vollständig in den Flaschenhals.

c. Verschließen Sie die Flasche fest mit dem Schraubverschluss.



d. Schütteln Sie **vorsichtig** die Flasche für **mindestens 60 Sekunden**.
→ So wird eine gut durchmischte Suspension sichergestellt.



e. Prüfen Sie, ob die Suspension gründlich vermischt wurde, das heißt:

- keine Klumpen
- kein Bodensatz.

⚠	**Warnhinweis:**

Um die korrekte Dosierung sicherzustellen, darf die Suspension **keine** Klumpen oder Bodensatz enthalten.

f. **Falls Klumpen oder Bodensatz vorhanden sind,** wiederholen Sie die Schritte d. bis f.
→ Wenn keine Klumpen oder Bodensatz mehr vorhanden sind, ist die Suspension gebrauchsfertig.
Geben Sie kein zusätzliches Wasser in die Flasche.
Die Suspension ist bei Raumtemperatur 14 Tage lang haltbar.

g. Notieren Sie das Verfalldatum der gerade eben hergestellten Suspension auf dem Flaschenetikett.
Datum der Herstellung + 14 Tage
Das gezeigte Piktogramm ist lediglich ein Beispiel.

2. Einstellen der verschriebenen Dosis bei jeder neuen blauen Spritze

Um Über- oder Unterdosierungen zu vermeiden, ist eine genaue Dosierung der Suspension erforderlich.
Bevor Sie die erste Dosis aus der Flasche entnehmen, muss die beiliegende blaue Spritze gemäß der vom Arzt Ihres Kindes verschriebenen Dosis eingestellt werden. Diese Information befindet sich im dafür vorgesehenen Bereich auf der Schachtel. Falls hier keine Informationen eingetragen wurden, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker.
Nach dem Einstellen der Dosis kann dieselbe blaue Spritze für alle Verabreichungen der in Schritt 1 hergestellten Flasche mit Suspension verwendet werden.
Sobald die blaue Spritze für die erforderliche Dosis eingestellt wurde, kann sie nicht mehr verstellt werden.

Schritt 2.1: Auswahl einer geeigneten blauen Spritze

In dieser Packung sind Dosierungsspritzen mit unterschiedlichen Füllvolumina enthalten:

Blaue 5 ml Spritzen für Dosen zwischen **1 ml und 5 ml**.

Blaue 10 ml Spritzen für Dosen zwischen **5 ml und 10 ml**.

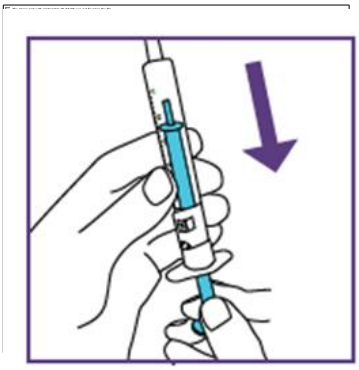
a. Wählen Sie die geeignete blaue Spritze gemäß der vom Arzt Ihres Kindes verschriebenen Dosis.
Die anderen blauen Spritzen werden nicht benötigt.
b. Packen Sie die blaue Spritze aus.
Hinweis:
Entfernen Sie das abziehbare Etikett erst, wenn Sie in der Gebrauchsanweisung dazu aufgefordert werden.
Die blaue Spritze besitzt einen **roten** Knopf zur Einstellung des Volumens. Dieser Knopf ist zunächst von einem abziehbaren Etikett verdeckt. Durch Drücken des roten Knopfes wird das Volumen der Spritze eingestellt, dieses ist nur einmal möglich. Drücken Sie **nicht** auf den **roten** Knopf, bevor Sie in der Gebrauchsanweisung dazu aufgefordert werden.
Wenn der **rote** Knopf gedrückt wurde, kann das Volumen nicht mehr verstellt werden.

Schritt 2.2: Einstellen der erforderlichen Dosis auf der neuen blauen Spritze
Die blaue Spritze hat eine Skala (ml).
Die Skala der blauen 5 ml Spritze beginnt mit 1 ml. Die Markierungen sind in Schritten von 0,2 ml angebracht.
Die Skala der blauen 10 ml Spritze beginnt mit 2 ml. Die Markierungen sind in Schritten von 0,5 ml angebracht.

a. Prüfen Sie die im entsprechenden Feld auf der Außenseite der Schachtel angegebene Dosis.
Hinweis:
Verwenden Sie die blaue 10 ml-Spritze für verschriebene Dosen von mehr als 10 ml wie folgt:
Dosis von 15 ml: 2 x 7,5 ml der blauen Spritze
Dosis von 20 ml: 2 x 10 ml der blauen Spritze

b. **Falls diese Informationen nicht verfügbar sind:**
Bitten Sie Ihren Apotheker oder Arzt, diese bereitzustellen.

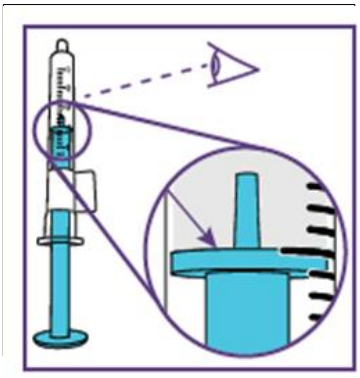
c. Halten Sie die blaue Spritze mit der Öffnung nach oben.



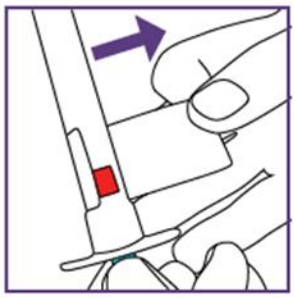
d. Ziehen Sie **langsam** den Kolben, bis der obere Rand die Markierung des zu verabreichenden Volumens erreicht.
→ Beim Bewegen des Kolbens hören Sie bei jedem einstellbaren Volumenschritt ein Klicken.

⚠	**Warnhinweis:**

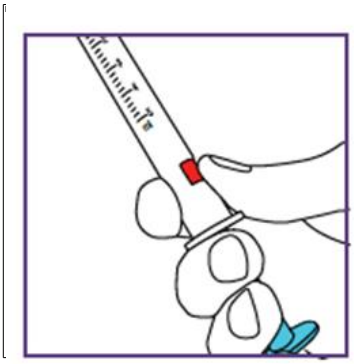
Der obere Rand des Kolbens **muss genau auf einer Linie** mit der jeweiligen Markierung des zu verabreichenden Volumens sein.



Das gezeigte Piktogramm ist lediglich ein Beispiel. Ihr Volumen kann hiervon abweichen.
Achten Sie darauf den Kolben **nicht** über das zu verabreichende Volumen hinaus zu ziehen.
Achten Sie darauf, beim Ziehen des Kolbens **nicht** auf das Etikett zu drücken.



e. Entfernen Sie das Etikett der blauen Spritze **vollständig**.
→ Sie sehen nun den **roten** Knopf zum Einstellen des Volumens.
f. Prüfen Sie erneut die Position des Kolbens. Stellen Sie sicher, dass sich der obere Rand des Kolbens genau auf einer Linie mit der jeweiligen Markierung des zu verabreichenden Volumens befindet.
g. **Falls die Position des blauen Kolbens nicht dem erforderlichen Volumen entspricht:**
Passen Sie diese entsprechend an.



h. Wenn die Position des blauen Kolbens genau dem benötigten Volumen entspricht, drücken Sie den **roten** Knopf, um die Einstellung vorzunehmen.
→ Die erforderliche Dosis ist jetzt eingestellt.
→ Beim Drücken auf den roten Knopf ist ein weiteres Klicken zu hören.
Das Klicken ist später nicht mehr hörbar.

⚠	**Warnhinweis:**

Falls Sie feststellen, dass die falsche Dosis eingestellt wurde (der rote Knopf wurde gedrückt, als der Kolben an der falschen Position war), verwenden Sie die entsprechende blaue Ersatzspritze.
Wiederholen Sie die Schritte a. bis h. mit der neuen blauen Spritze.

i. Drücken Sie den Kolben so weit wie möglich nach oben in die blaue Spritze.
→ Die blaue Spritze ist jetzt anwendungsbereit.

3. Verabreichung der Suspension zum Einnehmen

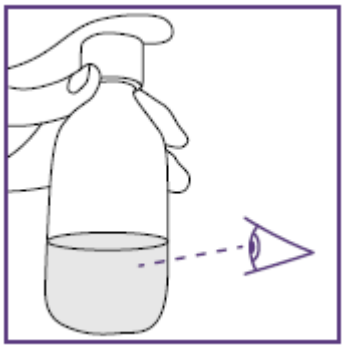
Befolgen Sie die unten beschriebenen Schritte bei jeder erforderlichen Verabreichung.

Schritt 3.1: Mischen der Suspension zum Einnehmen

⚠	**Warnhinweis:**

Falls die Suspension zuvor im Kühlschrank gelagert wurde, lassen Sie diese Raumtemperatur annehmen.

a. Schütteln Sie **vorsichtig** vor jeder Anwendung die Flasche für **mindestens 10 Sekunden**.
→ So wird eine gut durchmischte Suspension sichergestellt.



b. Prüfen Sie, ob die Suspension gründlich vermischt wurde, das heißt:

- keine Klumpen
- kein Bodensatz.

c. **Falls Klumpen oder Bodensatz vorhanden sind:**
Wiederholen Sie die Schritte a. und b.

d. Schütteln kann zu Schaumbildung führen.
Lassen Sie die Flasche stehen, bis sich der Schaum wieder aufgelöst hat.

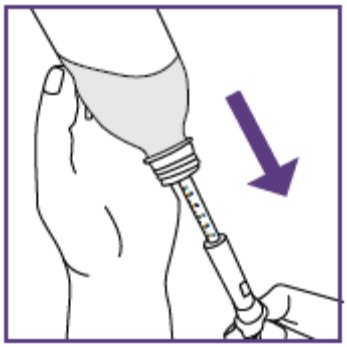
e. Schrauben Sie den Flaschenverschluss ab, aber lassen Sie den Adapter auf der Flasche.

Hinweis:
Die größere Öffnung des Adapters dient zum Aufsetzen der blauen Spritze.
Die Oberfläche des Flaschenadapters muss frei von Flüssigkeit sein.

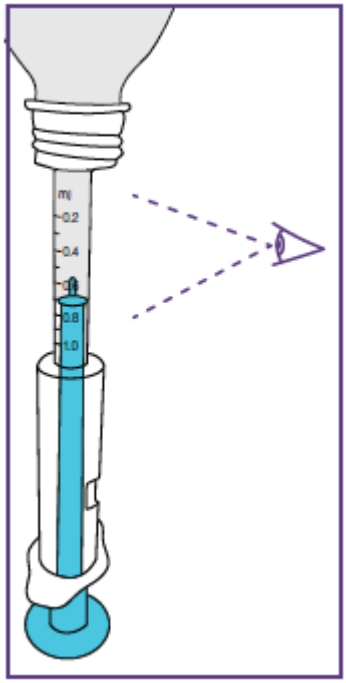
f. **Falls sich Flüssigkeit auf dem Adapter befindet:**
Entfernen Sie die Flüssigkeit mit einem sauberen Tuch.

Schritt 3.2: Entnahme der erforderlichen Dosis

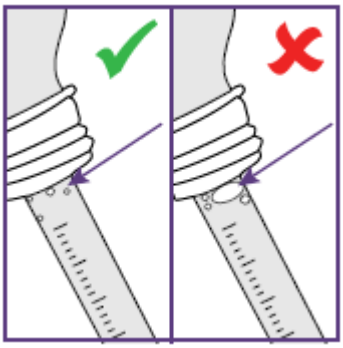
a. Halten Sie die Flasche in aufrechter Position. Führen Sie die Spitze der blauen Spritze **vollständig** in die große Öffnung des Adapters ein.



b. Drehen Sie die Flasche kopfüber.
c. Ziehen Sie **langsam** den blauen Kolben, bis er stoppt (bis die eingestellte Dosis erreicht ist).



d. Prüfen Sie sorgfältig, ob sich Luft in der blauen Spritze befindet.
Kleinere Luftblasen sind nicht kritisch.

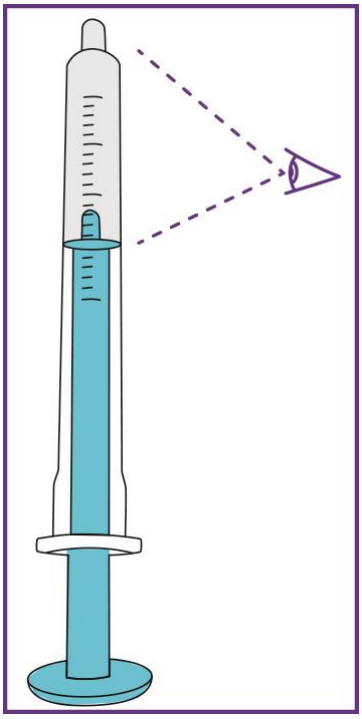


e. **Falls größere Luftblasen vorhanden sind:**

- Geben Sie die Suspension wieder in die Flasche zurück, indem Sie den Kolben wieder so weit wie möglich in die blaue Spritze drücken.
- Wiederholen Sie die Schritte b. bis e.

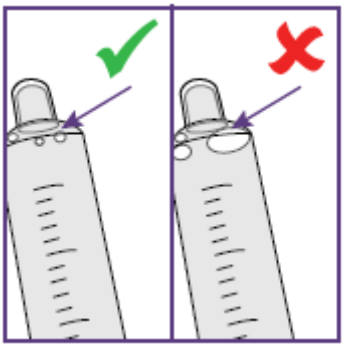
f. Bringen Sie die Flasche wieder in aufrechte Position.

g. Nehmen Sie die blaue Spritze **vorsichtig** vom Adapter ab.



h. Halten Sie die blaue Spritze aufrecht und prüfen Sie:

- ob die Spitze der blauen Spritze gefüllt ist,
- ob die blaue Spritze mit dem richtigen Volumen befüllt wurde,
- ob keine großen Luftblasen vorhanden sind.

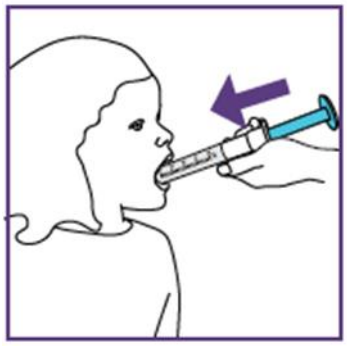


i. **Falls die Spritze größere Luftblasen oder Luft in der Spitze enthält:**

- Führen Sie die Spitze der blauen Spritze wieder vollständig in die große Öffnung des Adapters ein.
- Geben Sie die Suspension wieder in die Flasche zurück, indem Sie den Kolben wieder so weit wie möglich in die blaue Spritze drücken.
- Wiederholen Sie die Schritte b. bis h, bis keine größeren Luftblasen mehr sichtbar sind.

j. Verschließen Sie die Flasche mit dem Schraubverschluss. Verabreichen Sie die Suspension sofort nach Befüllen der blauen Spritze (siehe Schritt 3.3).

Schritt 3.3: Verabreichen der verschriebenen Dosis



a. Platzieren Sie die blaue Spritze im Mund des Patienten.
b. Richten Sie die Spitze auf die Innenseite der Wange, sodass normales Schlucken möglich ist.
c. Drücken Sie **langsam** den Kolben nach unten, bis er stoppt (die blaue Spritze ist vollständig geleert).
d. Stellen Sie sicher, dass der Patient die gesamte Dosis schluckt.

⚠	**Warnhinweis:**

Der Patient muss die gesamte Dosis des Arzneimittels schlucken.
Falls die Dosis wiederholt nicht vollständig geschluckt wurde oder sich der Patient erbricht, wenden Sie sich für weitere Anweisungen an Ihren Arzt.

e. Ermuntern Sie den Patienten, eine typische Portion Flüssigkeit zu trinken.
- Bei einem 6 Monate alten Säugling sind dies beispielsweise 20 ml.
- Das kann auch Muttermilch sein.
- Bei einem Jugendlichen kann dies ein Volumen von bis zu 240 ml sein.

4. Reinigung und Aufbewahrung

Die blaue Spritze muss nach jeder Anwendung gereinigt werden.
Befolgen Sie die nachfolgenden Schritte zur Reinigung der Spritze. Insgesamt sind für eine gründliche Reinigung **drei** Reinigungszyklen notwendig.

Vor Beginn benötigen Sie für Schritt 4.1 die folgenden Gegenstände:
- Zwei Behältnisse (beispielsweise Tassen oder Schalen)
  - ein Behältnis mit Trinkwasser,
  - ein leeres Behältnis.

Schritt 4.1: Reinigung

a. Tauchen Sie die Spitze der blauen Spritze in das Behältnis mit Wasser.
b. Ziehen Sie Wasser auf, bis der Kolben stoppt.

c. Entleeren Sie die blaue Spritze in das bereitgestellte leere Behältnis.

d. Wiederholen Sie die Schritte a. bis c. **noch zweimal**.
e. Schieben Sie nach der Reinigung den Kolben wieder ein, bis er stoppt.
f. Trocknen Sie die Außenfläche der Spritze mit einem sauberen Tuch.

⚠	**Warnhinweis:**

- Reinigen Sie die blaue Spritze nicht im Geschirrspüler.
- Die blaue Spritze darf nicht abgekocht werden.

Schritt 4.2: Aufbewahrung

Lagern Sie die blaue Spritze bis zum nächsten Gebrauch sauber und trocken, z.B. in der Verpackung von Xarelto.

Schützen Sie sie vor Sonnenlicht.

⚠	**Warnhinweis:**

Die blaue Spritze **kann bis zu 14 Tage lang verwendet werden.**

Lagern Sie die Suspension bei Temperaturen unter 30 °C.

	Warnhinweis:

Frieren Sie die Suspension **nicht** ein.
Die hergestellte Suspension ist bei Raumtemperatur bis zu 14 Tage lang stabil (Herstellungsdatum plus 14 Tage).
Bewahren Sie Xarelto für Kinder unzugänglich auf.
Lagern Sie die hergestellte Suspension aufrecht.

5. Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial, Spritzen und Adapter sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

6. Beschädigung/Fehlfunktion

Alle schwerwiegenden Vorkommisse, die im Zusammenhang mit dem Produkt auftreten, sollten dem Hersteller und der zuständigen Behörde in Ihrem Land gemeldet werden.