▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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

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.)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien

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

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, wie in der unten stehenden Tabelle aufgeführt.

	Dosierungsplan	***Maximale Tagesdosis***
Tag 1 – 21	15 mg zweimal täglich	30 mg
ab Tag 22	20 mg einmal täglich	20 mg

Die Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung hinsichtlich des Blutungsrisikos (siehe Abschnitt 4.4) individualisiert werden. Eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) sollte auf der Grundlage von vorübergehenden Risikofaktoren (z.B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) und eine längere Therapiedauer auf permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE basieren.

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 30 mg Xarelto Tagesdosis 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 (ab Tag 22), 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 zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien behandelt werden, sollte die VKA-Behandlung beendet und die Xarelto-Therapie begonnen werden, sobald die International Normalized Ratio (INR) ≤3,0 ist.

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 ≤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 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 beträgt die empfohlene Dosierung 20 mg einmal täglich. Eine Dosisreduktion von 20 mg einmal täglich auf 15 mg einmal täglich sollte 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).
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 Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Anwendung von Xarelto bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.
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.
Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sind mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).
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 Xarelto-Tabletten können auch über eine Magensonde verabreicht werden, nachdem die korrekte Lage der Magensonde überprüft wurde. Die zerstoßene Tablette wird mit etwas Wasser über die Magensonde verabreicht, welche anschließend mit Wasser zu spülen ist. Unmittelbar nach Verabreichung der zerstoßenen Xarelto-Filmtabletten zu 15 mg oder 20 mg sollte eine enterale Nahrungsgabe erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

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.
In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gingivale, gastrointestinale, urogenitale) 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 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 1,6fach), 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 2,6fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln wie nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSARs), Acetylsalicylsäure und Thrombozytenaggregationshemmer 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 künstlichen Herzklappen

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 20 mg (15 mg bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung)
in dieser Patientengruppe belegen. Die Behandlung mit Xarelto wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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 neuraxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal/Epiduralpunktion können bei Patienten, die mit Antikoagulanzien zur Prävention thromboembolischer Komplikationen behandelt werden, epidurale oder spinale Hämatome, die zu langfristiger oder dauerhafter Lähmung führen, auftreten. Dieses Risiko kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder der gleichzeitigen Anwendung von anderen, auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln erhöht sein. Das Risiko kann auch bei traumatischer oder wiederholter Spinal/Epiduralpunktion erhöht sein. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z.B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion). Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuraxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die mit Antikoagulanzien behandelt werden sollen oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzien erhalten, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen. Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von 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.

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 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).

Informationen über sonstige Bestandteile

Xarelto enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4 und P-gp Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban und Ketoconazol (400 mg einmal täglich) oder Ritonavir (600 mg zweimal täglich) führte zu einem 2,6fachen bzw. 2,5fachen Anstieg des mittleren AUC Wertes sowie zu einem 1,7fachen bzw. 1,6fachen Anstieg der mittleren C_{max} Werte von Rivaroxaban. Der Anstieg ging mit einer signifikanten Zunahme der pharmakodynamischen Wirkung einher, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird die Anwendung von 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 1,5fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,4fachen Anstieg der C_{max} Werte von Rivaroxaban. Dieser Anstieg wird nicht als klinisch relevant eingestuft. (Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung: siehe Abschnitt 4.4).

Erythromycin (500 mg dreimal täglich), ein moderater Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einem 1,3fachen Anstieg der mittleren AUC und C_{max} von Rivaroxaban. Dieser Anstieg wird nicht als klinisch relevant eingestuft.

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung führte Erythromycin (500 mg dreimal täglich) im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion zu einem 1,8fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,6fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung induzierte Erythromycin gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion einen 2,0fachen Anstieg der mittleren AUC und einen 1,6fachen Anstieg der C_{max} von Rivaroxaban. Der Effekt von Erythromycin ist additiv zu dem der Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

Fluconazol (400 mg einmal täglich), welches als ein moderater CYP3A4 Inhibitor betrachtet wird, führte zu einem 1,4fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban AUC und einem 1,3fachen Anstieg der mittleren C_{max}. Dieser Anstieg wird nicht als klinisch relevant betrachtet. (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).

Warfarin

Eine Umstellung von Patienten vom Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) auf Rivaroxaban (20 mg) oder von Rivaroxaban (20 mg) auf Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) erhöhte die Prothrombin-Zeit/INR (Neoplastin) supraadditiv (individuelle INR-Werte von bis zu 12 wurden beobachtet), während die Wirkungen auf aPTT, die Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und das endogene Thrombinpotential additiv waren. Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban während der Umstellungszeit erwünscht ist, können die Anti-Faktor Xa-Aktivität, PiCT und Heptest verwendet werden, da diese Tests durch Warfarin nicht beeinträchtigt werden. Am vierten Tag nach der letzten Warfarindosis weisen alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban nach. Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin während der Umstellungszeit erwünscht ist, kann die

INR-Messung zum Zeitpunkt C_{trough} von Rivaroxaban verwendet werden (24 Stunden nach vorheriger Einnahme von Rivaroxaban), da dieser Test zu diesem Zeitpunkt nur geringfügig durch Rivaroxaban beeinträchtigt wird. Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

CYP3A4 Induktoren

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

Andere Begleittherapien

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

Laborparameter

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sicherheit und Wirksamkeit von 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 elf Phase III Studien mit 32.625 Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt wurden, untersucht (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Anzahl der untersuchten Patienten, maximale Tagesdosis und Behandlungsdauer in Phase III Studien

Indikation	***Anzahl Patienten****	***Maximale Tagesdosis***	***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 venöser Thromboembolien bei Patienten mit einer akuten internistischen Erkrankung	3.997	10 mg	39 Tage
Behandlung von TVT, LE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven	4.556	Tag 1 – 21: 30 mg Ab Tag 22: 20 mg	21 Monate
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nichtvalvulärem 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

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten unter Rivaroxaban waren Blutungen (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten). Bei den Blutungen, die am häufigsten gemeldet wurden (≥4 %), handelte es sich um Epistaxis (5,9 %) und Blutungen im Gastrointestinaltrakt (4,2 %).

Ingesamt wurde bei 67% der mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelten Patienten über Nebenwirkungen berichtet, die während der Behandlung auftraten. Bei etwa 22% der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die den Angaben der Prüfärzte zufolge im Zusammenhang mit der Behandlung standen. Bei Patienten, die mit 10 mg Xarelto behandelt wurden und sich einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen sowie bei Patienten mit einer akuten internistischen Erkrankung traten bei etwa 6,8% bzw. 12,6% der Patienten Blutungen und bei etwa 5,9% bzw. 2,1% der Patienten eine Anämie auf. Bei Patienten, die entweder mit 15 mg Xarelto zweimal täglich, gefolgt von 20 mg einmal täglich zur Behandlung von TVT oder LE, oder mit 20 mg einmal täglich zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE behandelt wurden, traten bei etwa 27,8% der Patienten Blutungen und bei etwa 2,2% der Patienten eine Anämie auf. Bei Patienten, die zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien behandelt wurden, wurde über Blutungen jeglicher Art oder jeglichen Schweregrades mit einer Ereignisrate von 28 pro 100 Patientenjahren und über Anämie mit einer Ereignisrate von 2,5 pro 100 Patientenjahren berichtet. Bei Patienten, die zur Prävention der kardiovaskulären Mortalität und Myokardinfarkt nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) behandelt wurden, wurde über Blutungen jeglicher Art oder jeglichen Schweregrades mit einer Ereignisrate von 22 pro 100 Patientenjahren berichtet. Über eine Anämie wurde mit einer Ereignisrate von 1,4 pro 100 Patientenjahren berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der berichteten Nebenwirkungen mit Xarelto sind in Tabelle 2 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 2: Alle während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen, über die bei Patienten in Phase III Studien berichtet wurde

Häufig	***Gelegentlich***	***Selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter)	Thrombozythämie (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl)[A]		
Erkrankungen des Immunsystems			
	Allergische Reaktion, allergische Dermatitis		
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel, Kopfschmerzen	Zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope		
Augenerkrankungen			
Augeneinblutungen (einschl. Bindehauteinblutung)			
Herzerkrankungen			
	Tachykardie		
Gefäßerkrankungen			
Hypotonie, Hämatome			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Epistaxis, Hämoptyse			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Zahnfleischbluten,	Trockener Mund		

gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung[A], Durchfall, Erbrechen[A]			
Leber- und Gallenerkrankungen			
	Leberfunktionsstörung	Gelbsucht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung	Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Schmerzen in den Extremitäten[A]	Hämarthros	Blutung in einen Muskel	Kompartmentsyndrom als Folge von Blutungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie[B]), Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-Anstieg im Blut, Harnstoff-Anstieg im Blut)[A]			Nierenversagen/akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion, ausgelöst durch eine Blutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fieber[A], periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie)	Sich unwohl fühlen (inkl. Unpässlichkeit)	Lokale Ödeme[A]	
Untersuchungen			
Transaminasenanstieg	Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut[A], Anstieg von LDH[A], Anstieg von Lipase[A], Anstieg von Amylase[A], Anstieg der GGT[A]	Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg)	
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 venöser Thromboembolien (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)

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) 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 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 Blutungsrisiko in Abschnitt 4.4). 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 wurden unter Xarelto berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzien die Möglichkeit einer Blutung in Betracht gezogen werden.
Erfahrungen seit der Marktzulassung
Die folgenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Xarelto berichtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen, die im Rahmen der Erfahrungen seit der Marktzulassung gemeldet wurden, ist nicht abschätzbar.
Erkrankungen des Immunsystems: Angioödeme und allergische Ödeme (In den gepoolten Phase-III- Studien traten derartige Ereignisse gelegentlich auf (≥ 1/1.000, < 1/100)).
Leber- und Gallenerkrankungen: Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung) (In den gepoolten Phase-III-Studien traten derartige Ereignisse selten auf (≥ 1/10.000, < 1/1.000)).
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thombocytopenie (In den gepoolten Phase-III-Studien traten derartige Ereignisse gelegentlich auf (≥ 1/1.000, < 1/100)).
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 600 mg berichtet, ohne dass es zu Blutungskomplikationen oder anderen Nebenwirkungen kam. 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 Antidot, das den pharmakodynamischen Eigenschaften von Rivaroxaban entgegenwirkt, ist nicht verfügbar. 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 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), in Betracht gezogen werden. Zur Zeit liegen jedoch nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung dieser Produkte bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten vor. Die Empfehlung beruht ebenso auf begrenzten präklinischen Daten. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Abhängigkeit der Besserung der Blutung erwogen und titriert werden. Zur Behandlung schwerer Blutungen sollte -wenn verfügbar- ein Hämostaseologe hinzugezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).
Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban beeinflussen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Tranexamsäure, aber keine Erfahrungen mit Aminokapronsäure und Aprotinin bei Patienten vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es gibt weder wissenschaftliche Gründe für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Gabe des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 (International Normalized Ratio) 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

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

Das klinische Entwicklungsprogramm für Xarelto wurde geplant, um die Wirksamkeit von Xarelto 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 Xarelto 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.

Xarelto 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 3 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 4).

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Phase III ROCKET AF

Studienpopulation	ITT Analyse der Wirksamkeit bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern		
Behandlungsdosis	Xarelto 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 Patienten jahre)	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 4: Ergebnisse zur Sicherheit aus Phase III ROCKET AF

Studienpopulation	Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern[a]		
Behandlungsdosis	Xarelto 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
Hämoglobin-Abfall*	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

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.

Behandlung von TVT, LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE

Das klinische Entwicklungsprogramm für Xarelto wurde geplant, um die Wirksamkeit von Xarelto bei der Erst- und Weiterbehandlung von akuten TVT und LE sowie der Prophylaxe von deren Rezidiven zu zeigen.

Es wurden über 9.400 Patienten in drei randomisierten kontrollierten klinischen Phase III Studien (Einstein-DVT, Einstein-PE und Einstein-Extension) 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. Xarelto 20 mg einmal täglich wurde mit Placebo verglichen.

Alle Phase III Studien 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.

Die Einstein-DVT-Studie (siehe Tabelle 5), zeigte, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes gegen 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 keinen klaren Zusammenhang zwischen dem Level der durchschnittlichen Zeit im therapeutischen Bereich der Prüfzentren (INR Range von 2,0 – 3,0) in den gleichgroßen Tertilen und der Inzidenz von rezidivierenden VTE (p = 0,932 für die Interaktion). Für die Zentren innerhalb der höchsten Tertile 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	Xarelto[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 keinen klaren Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) der Prüfzentren (TTR INR Range von 2,0 – 3,0) in den gleichgroßen Tertilen und der Inzidenz von rezidivierenden VTE (p = 0,082 für die Interaktion). Für die Zentren innerhalb der höchsten Tertile 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	Xarelto[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 durchge-

führt (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	Xarelto[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	Xarelto[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)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xarelto eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zur Behandlung von thromboembolischen Ereignissen in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für 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 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 Xarelto 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. Xarelto 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. Xarelto 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 1,5fachen AUC Erhöhung. Dies ist vor allem auf eine erniedrigte (apparente) Gesamt- und renale Clearance zurückzuführen. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Unterschiedliche Gewichtskategorien

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

Unterschiede in der ethnischen Zugehörigkeit

Hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Rivaroxaban wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen kaukasischen, afro-amerikanischen, lateinamerikanischen, japanischen oder chine-

sischen Patienten festgestellt.

Leberfunktionsstörungen

Zirrhotische Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) zeigten nur geringfügige Veränderungen in der Pharmakokinetik von Rivaroxaban (durchschnittlich 1,2fache 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 2,3fache deutlich erhöht. Die AUC von freiem Rivaroxaban war um das 2,6fache 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. 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 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 Xarelto 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) 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 µg/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 im Alter von bis zu 18 Jahren 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 (z.B. Blutungskomplikationen), die mit der pharmakologischen Wirkung von Rivaroxaban in Zusammenhang steht. Bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen wurden embryofetale Toxizität (Postimplantationsverlust, verzögerte/beschleunigte Ossifikation, multiple helle Flecken in der Leber) und ein vermehrtes Auftreten von 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
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP/Aluminiumfolie-Blisterpackungen in Umkartons mit 14, 28, 42 oder 98 Filmtabletten oder perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 x 1, 100 x 1 oder in Sammelpackungen, die 100 (10 Packungen zu je 10 x 1) Filmtabletten enthalten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. Zulassungsnummer

EU/1/08/472/011-016, 023

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. Dezember 2011 / 22. Mai 2013

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.