

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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.

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

Die Behandlung mit 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 Antikoagulanzen üblicherweise abgesetzt wird.

- KHK/pAVK

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

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.

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 ASS plus Clopidogrel/Ticlopidin wurde lediglich bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem ACS untersucht (siehe Abschnitt 4.1). Die duale Thrombozytenaggregationshemmung in Kombination mit Xarelto 2,5 mg zweimal täglich bei Patienten mit KHK/pAVK wurde nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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 Antikoagulanzen 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 unfractioniertes Heparin) zu beginnen.

Umstellung von Xarelto auf parenteral verabreichte Antikoagulanzen

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 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.

Art der Anwendung

Xarelto ist zum Einnehmen.

Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 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.

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 (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 Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (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 in Kombination mit den Plättchenhemmern ASS allein oder ASS plus Clopidogrel/ Ticlopidin untersucht. Die Behandlung in Kombination mit anderen Plättchenhemmern, wie z.B. Prasugrel oder Ticagrelor, wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Bei Patienten mit hohem Risiko für ischämische Ereignisse und mit KHK/pAVK wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Xarelto 2,5 mg nur in Kombination mit ASS untersucht.

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

Blutungsrisiko

Wie bei anderen Antikoagulanzen 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 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 okkultur 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).

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).

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 2,6fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln wie nicht-steroidalen 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 Abschnitt 4.5).

Patienten, die mit Xarelto und ASS oder mit Xarelto und ASS plus Clopidogrel/Ticlopidin 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.

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 in dieser Patientengruppe belegen. Die Behandlung mit Xarelto wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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).

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal/Epiduralpunktion können bei Patienten, die mit Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen behandelt werden sollen oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzen erhalten, den potentiellen Nutzen gegen das Risiko abwägen. Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Xarelto 2,5 mg kombiniert mit ASS allein oder mit ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin 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 (siehe Abschnitt 5.2). Der exakte Zeitpunkt, wann bei jedem Patienten eine möglichst geringe antikoagulatorische Wirkung erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt.

Die Thrombozytenaggregationshemmer sollten entsprechend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation abgesetzt werden.

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 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. Die Wechselwirkung mit Clarithromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein. (Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung: siehe Abschnitt 4.4).

Erythromycin (500 mg dreimal täglich), ein moderater Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einem 1,3fachen Anstieg der mittleren AUC und C_{max} von Rivaroxaban. Die Wechselwirkung mit Erythromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein.

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

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

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

Antikoagulanzen

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

Warfarin

Eine Umstellung von Patienten vom Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) auf Rivaroxaban (20 mg) oder von Rivaroxaban (20 mg) auf Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) erhöhte die Prothrombin-Zeit/INR (Neoplastin) supraadditiv (individuelle INR-Werte von bis zu 12 wurden beobachtet), während die Wirkungen auf aPTT, die Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und das endogene Thrombinpotential additiv waren.

Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban während der Umstellungszeit erwünscht ist, können die Anti-Faktor Xa-Aktivität, PiCT und Heptest verwendet werden, da diese Tests durch Warfarin nicht beeinträchtigt werden. Am vierten Tag nach der letzten Warfarindosis weisen alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban nach.

Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin während der Umstellungszeit erwünscht ist, kann die INR-Messung zum Zeitpunkt C_{trough} von Rivaroxaban verwendet werden (24 Stunden nach vorheriger Einnahme von Rivaroxaban), da dieser Test zu diesem Zeitpunkt nur geringfügig durch Rivaroxaban beeinträchtigt wird.

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

CYP3A4 Induktoren

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

Andere Begleittherapien

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

Es wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Laborparameter

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sicherheit und Wirksamkeit von 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 Phase-III-Studien mit 53.103 Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt wurden, untersucht (siehe Tabelle 1).

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

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 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
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

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden

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 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
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**

* 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der berichteten Nebenwirkungen mit Xarelto sind in Tabelle 3 nach Systemorganklassen (gemäß MedDRA) und nach Häufigkeit zusammengefasst.

Die Häufigkeiten werden wie folgt eingeteilt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 3: Alle Nebenwirkungen, die bei Patienten in den Phase-III-Studien oder bei Anwendung nach der Markteinführung 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	

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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				
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	Leberfunktionsstöru ng, 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	

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

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

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

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

* Es wurde ein vorab festgelegter selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt. Da die Inzidenz von Nebenwirkungen nicht zunahm und keine neuen Nebenwirkungen festgestellt wurden, wurden die Daten der COMPASS-Studie in dieser Tabelle zur Berechnung der Häufigkeit nicht berücksichtigt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkungsweise kann die Anwendung von Xarelto mit einem erhöhten Risiko okkult 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 okkultter 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 wurden unter Xarelto berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzen 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 600 mg berichtet, ohne dass es zu Blutungskomplikationen oder anderen Nebenwirkungen kam. Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supra-therapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet.

Ein spezifisches 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 Arzneimittel bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten vor. Die Empfehlung beruht ebenso auf begrenzten präklinischen Daten. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Abhängigkeit der Besserung der Blutung erwogen und titriert werden. Zur Behandlung schwerer Blutungen sollte -wenn verfügbar- ein Hämostaseologe hinzugezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban beeinflussen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Tranexamsäure, aber

keine Erfahrungen mit Aminokapronsäure und Aprotinin bei Patienten vor, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. Es gibt weder wissenschaftliche Gründe für einen Nutzen noch Erfahrungen mit der Gabe des systemischen Hämostatikums Desmopressin bei Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Rivaroxaban ist ein hoch selektiver, direkter Inhibitor von Faktor Xa, 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 Antikoagulanzen 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 Xarelto wurde geplant, um die Wirksamkeit von Xarelto 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: Xarelto 2,5 mg oral zweimal täglich, 5 mg oral zweimal täglich oder Placebo zweimal täglich zusätzlich verabreicht zu ASS allein oder zu ASS plus einem Thienopyridin (Clopidogrel oder Ticlopidin). Patienten mit einem ACS, die jünger als 55 Jahre waren, hatten zusätzlich entweder Diabetes mellitus oder einen vorangegangenen Myokardinfarkt. Die mittlere Behandlungszeit lag bei 13 Monaten, insgesamt betrug die Behandlungsdauer bis nahezu 3 Jahre. 93,2 % der Patienten erhielten gleichzeitig ASS zusammen mit einer Thienopyridin-Behandlung und 6,8 % erhielten nur ASS. Von den Patienten, die eine duale plättchenhemmende

Therapie erhielten, bekamen 98,8 % Clopidogrel, 0,9 % bekamen Ticlopidin und 0,3 % Prasugrel. Die Patienten erhielten die erste Dosis Xarelto 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 Antikoagulanzen 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 Xarelto 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 (Gesamt mortalität, 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 Xarelto behandelten Patienten höher als bei Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 6). Allerdings waren die Inzidenzraten zwischen Xarelto 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	Xarelto 2,5 mg, zweimal täglich, N= 5.114 n (%) Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert ^{b)}	Placebo N= 5.113 n (%)
Kardiovaskuläre Mortalität, MI oder Schlaganfall	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Gesamtmortalität, MI oder Schlaganfall	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskuläre Mortalität	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Gesamtmortalität	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
MI	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Schlaganfall	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stentthrombose	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) modifizierter Intent-to-Treat-Datensatz (Intent-to-Treat-Gesamt-Datensatz für Stentthrombose)

b) vs. Placebo; Log-Rank p-Wert

* statistisch überlegen

** nominell signifikant

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

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

a) modifizierter Intent-to-Treat-Datensatz (Intent-to-Treat-Gesamt-Datensatz für Stentthrombose)

b) vs. Placebo; Log-Rank p-Wert

** nominell signifikant

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

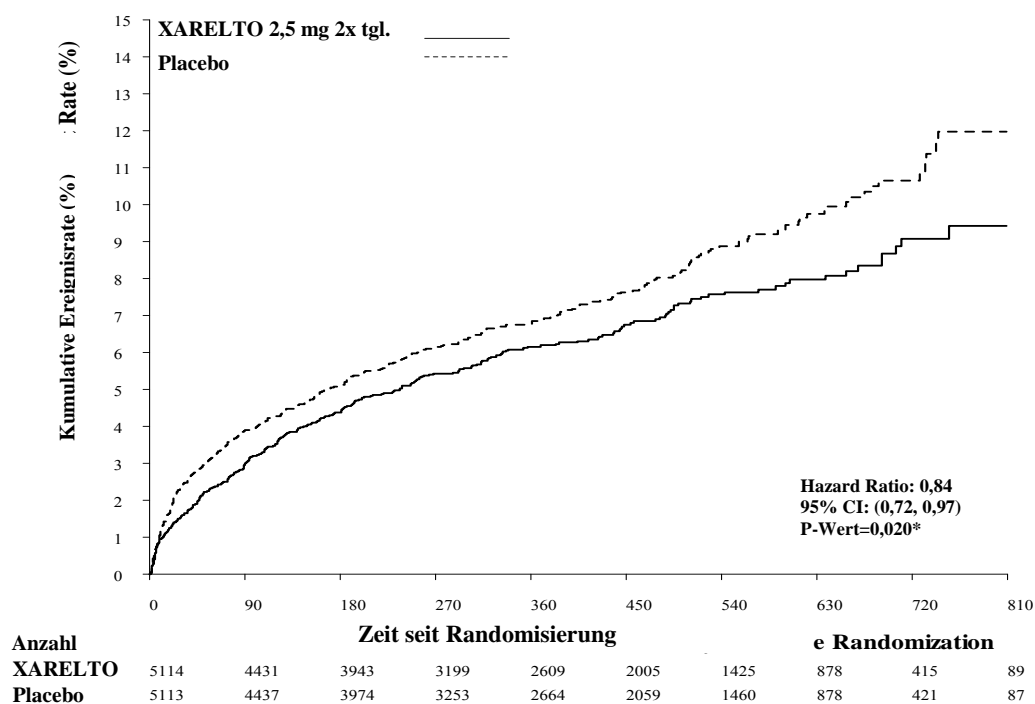
Studienpopulation	Patienten mit kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom ^{a)}	
Behandlungsdosis	Xarelto 2,5 mg, zweimal täglich, N= 5.115 n (%) Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert ^{b)}	Placebo N= 5.125 n (%)
Schwere Blutungen nach der TIMI-Definition, die nicht im Zusammenhang mit einer Bypass-Operation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

a) Sicherheitspopulation, unter Behandlung

b) vs. Placebo; Log-Rank p-Wert

* statistisch signifikant

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



KHK/pAVK

In der Phase-III-Studie COMPASS (27.395 Patienten, 78,0 % männlich, 22,0 % weiblich) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Xarelto zur Verhinderung kardiovaskulärer (KV) Ereignisse mit dem kombinierten Endpunkt aus KV-Mortalität, MI und Schlaganfall bei Patienten mit KHK oder

symptomatischer pAVK mit einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse nachgewiesen. Patienten wurden über einen medianen Zeitraum von 23 Monaten (Maximum: 3,9 Jahre) nachbeobachtet.

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

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

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

Ausschlusskriterien waren unter anderem die Notwendigkeit einer dualen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder anderen nicht auf ASS basierenden Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulanzen 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.

Xarelto 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 Xarelto 2,5 mg zweimal täglich behandelten Patienten, die zusätzlich ASS 100 mg einmal täglich erhielten, ein signifikanter Anstieg zu beobachten, im Vergleich mit Patienten, die ASS 100 mg erhielten (siehe Tabelle 8).

Beim primären Wirksamkeitsendpunkt lag der beobachtete Nutzen von Xarelto 2,5 mg zweimal täglich plus ASS 100 mg einmal täglich im Vergleich mit ASS 100 mg einmal täglich bei einer HR=0,89 (95 %-KI: 0,7-1,1) bei Patienten ≥ 75 Jahren (Inzidenz: 6,3 % vs. 7,0 %) und einer HR=0,70 (95 %-KI: 0,6-0,8) bei Patienten < 75 Jahren (3,6 % vs. 5,0 %). Bei schweren Blutungen, modifiziert nach ISTH, wurde ein erhöhtes Risiko mit einer HR=2,12 (95 %-KI: 1,5-3,0) bei Patienten ≥ 75 Jahren (5,2 % vs. 2,5 %) und einer HR=1,53 (95 %-KI: 1,2-1,9) bei Patienten < 75 Jahren (2,6 % vs. 1,7 %) beobachtet.

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

Studien- population	Patienten mit KHK/pAVK ^{a)}					
Behandlungs- dosis	Xarelto 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	Xarelto 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, modifiziert 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 Übernachtung	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

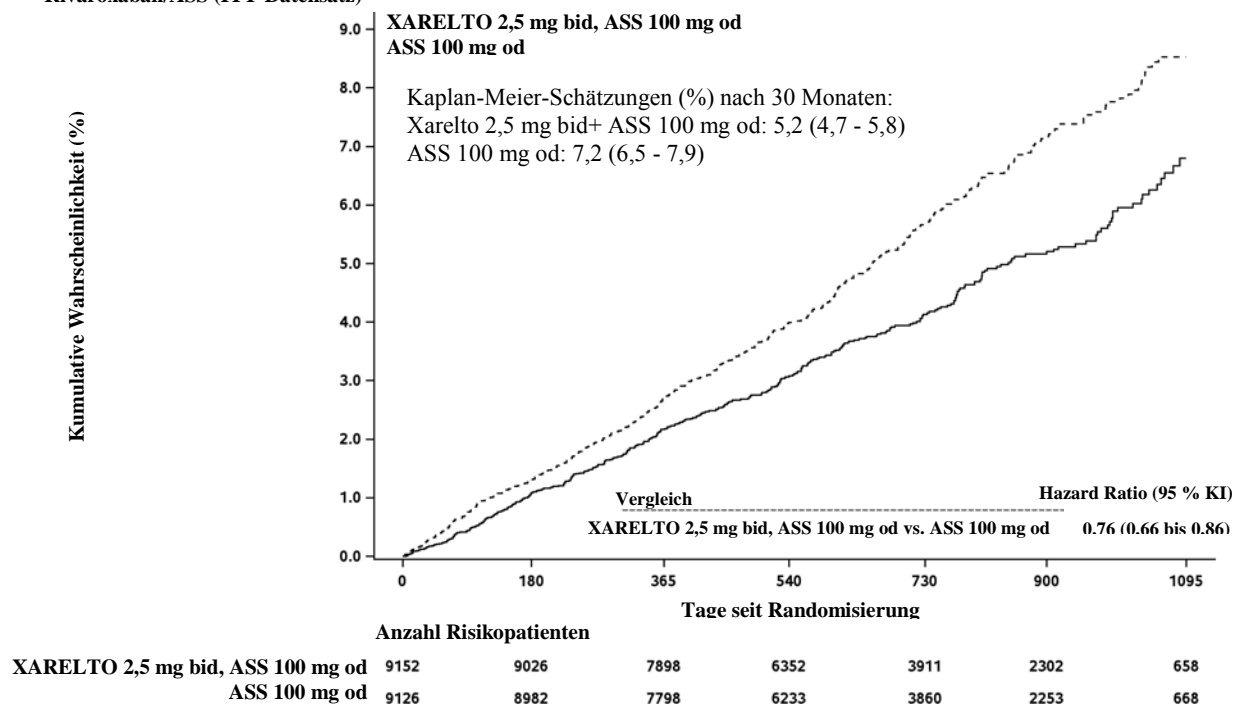
a) Intent-to-Treat-Datensatz, Primäranalysen

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

Kaplan-Meier-Darstellung der kumulativen Rate des primären Wirksamkeitsendpunktes bis zum Stichtag aller Ergebnisse zu Rivaroxaban/ASS (ITT-Datensatz)



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

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 weder bei der 2,5 mg noch der 10 mg Dosis. Die Rivaroxaban 2,5 mg und 10 mg Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis 15 mg einmal täglich annähernd linear. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei Ansteigen der Dosis. Dies ist im nüchternen Zustand ausgeprägter als nach einer Mahlzeit.

Die Variabilität der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist moderat, mit einer inter-individuellen Variabilität (VK %) zwischen 30 % bis 40 %.

Die Resorption von Rivaroxaban hängt von der Lokalisation seiner Freisetzung im Gastrointestinaltrakt ab. Gegenüber der Tablettenform wurde über eine Verminderung der AUC um 29 % und der C_{\max} um 56 % berichtet, wenn Rivaroxaban-Granulat im proximalen Dünndarm freigesetzt wird. Die Exposition vermindert sich weiter, wenn Rivaroxaban im distalen Dünndarm oder Colon ascendens freigesetzt wird. Daher sollte eine Anwendung von Rivaroxaban distal des

Magens vermieden werden, da dies zu einer verminderten Resorption und dementsprechend geringeren Rivaroxabanexposition führen kann.

Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{max}) fiel im Fall der Anwendung von 20 mg Rivaroxaban oral als zerstoßene und mit Apfelmus vermischte Tablette bzw. nach Auflösen in Wasser und Gabe über eine Magensonde mit nachfolgender Flüssignahrung ähnlich aus wie nach Einnahme einer ganzen Tablette. Angesichts des vorhersagbaren, dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Rivaroxaban dürften die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Bioverfügbarkeit wahrscheinlich auch für niedrigere Dosen von Rivaroxaban gelten.

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

Von der eingenommenen Rivaroxaban Dosis werden ungefähr 2/3 metabolisiert, wovon dann eine Hälfte über die Niere ausgeschieden wird und die andere Hälfte über die Fäzes. Das übrige 1/3 der eingenommenen Dosis wird unverändert direkt über die Niere, hauptsächlich durch aktive renale Sekretion, ausgeschieden.

Der Metabolismus von Rivaroxaban erfolgt über CYP3A4, CYP2J2 und CYP unabhängige Mechanismen. Der oxidative Abbau des Morpholino Ringes und die Hydrolyse der Amidbindungen sind die Hauptwege der Biotransformation. *In vitro* Untersuchungen zufolge ist Rivaroxaban Substrat des Transporterproteins P-gp (P-Glykoprotein) und Bcrp (breast cancer resistance protein).

Im menschlichen Plasma findet sich Rivaroxaban überwiegend in unveränderter Form, Haupt- oder aktive Metaboliten sind nicht vorhanden. Mit einer systemischen Clearance von etwa 10 l/h kann Rivaroxaban als Substanz mit einer niedrigen Clearance eingestuft werden. Nach intravenöser Gabe einer Dosis von 1 mg beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 4,5 Stunden. Nach oraler Gabe wird die Elimination durch die Resorptionsrate begrenzt. Die Elimination von Rivaroxaban aus dem Plasma geschieht mit einer terminalen Halbwertszeit von 5 bis 9 Stunden bei jüngeren Individuen und mit einer terminalen Halbwertszeit von 11 bis 13 Stunden bei älteren Individuen.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

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

Ältere Patienten

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

Unterschiedliche Gewichtskategorien

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

Unterschiede in der ethnischen Zugehörigkeit

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

Leberfunktionsstörungen

Zirrhatische 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 zirrhatischen 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 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 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, 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 (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 2910
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Macrogol 3350
Hypromellose 2910
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (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, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 oder 196 Filmtabletten oder perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 x 1 oder 100 x 1 oder in Sammelpackungen, die 100 (10 Packungen zu je 10 x 1) Filmtabletten enthalten.

PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blisterpackungen in Umkartons mit 14 Filmtabletten.

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

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.

▼ 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.

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 Kniegelenkersatzoperationen.

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 provozierten TVT oder LE, die nicht durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren hervorgerufen wurde, mit unprovoked 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 $INR \geq 2,0$ 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 Antikoagulanzen 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 unfractioniertes Heparin) zu beginnen.

Umstellung von Xarelto auf parenteral verabreichte Antikoagulanzen

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).

- 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 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.

Art der Anwendung

Xarelto ist zum Einnehmen.

Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 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.

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 (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 Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (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 Antikoagulanzen 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 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 okkultur 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 1,6fach), 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).

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 2,6fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

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

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 unfractioniertem 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 Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen behandelt werden sollen

oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzen 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 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. Die Wechselwirkung mit Clarithromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein. (Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung: siehe Abschnitt 4.4).

Erythromycin (500 mg dreimal täglich), ein moderater Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einem 1,3fachen Anstieg der mittleren AUC und C_{max} von Rivaroxaban. Die Wechselwirkung mit Erythromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein.

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

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

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

Antikoagulanzen

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

Warfarin

Eine Umstellung von Patienten vom Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) auf Rivaroxaban (20 mg) oder von Rivaroxaban (20 mg) auf Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) erhöhte die

Prothrombin-Zeit/INR (Neoplastin) supraadditiv (individuelle INR-Werte von bis zu 12 wurden beobachtet), während die Wirkungen auf aPTT, die Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und das endogene Thrombinpotential additiv waren.

Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban während der Umstellungszeit erwünscht ist, können die Anti-Faktor Xa-Aktivität, PiCT und Heptest verwendet werden, da diese Tests durch Warfarin nicht beeinträchtigt werden. Am vierten Tag nach der letzten Warfarindosis weisen alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban nach.

Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin während der Umstellungszeit erwünscht ist, kann die INR-Messung zum Zeitpunkt C_{trough} von Rivaroxaban verwendet werden (24 Stunden nach vorheriger Einnahme von Rivaroxaban), da dieser Test zu diesem Zeitpunkt nur geringfügig durch Rivaroxaban beeinträchtigt wird.

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

CYP3A4 Induktoren

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

Andere Begleittherapien

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

Es wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Laborparameter

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sicherheit und Wirksamkeit von 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 Phase-III-Studien mit 53.103 Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt wurden, untersucht (siehe Tabelle 1).

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

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
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

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden

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 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
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**

* 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der berichteten Nebenwirkungen mit Xarelto sind in Tabelle 3 nach Systemorganklassen (gemäß MedDRA) und nach Häufigkeit zusammengefasst.

Die Häufigkeiten werden wie folgt eingeteilt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 3: Alle Nebenwirkungen, die bei Patienten in den Phase-III-Studien oder bei Anwendung nach der Markteinführung 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	

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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				
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	Leberfunktionsstöru ng, 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	

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

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

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

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

* Es wurde ein vorab festgelegter selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt. Da die Inzidenz von Nebenwirkungen nicht zunahm und keine neuen Nebenwirkungen festgestellt wurden, wurden die Daten der COMPASS-Studie in dieser Tabelle zur Berechnung der Häufigkeit nicht berücksichtigt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkungsweise kann die Anwendung von Xarelto mit einem erhöhten Risiko okkult 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 okkult oder 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 wurden unter Xarelto berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzen 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 600 mg berichtet, ohne dass es zu Blutungskomplikationen oder anderen Nebenwirkungen kam. Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supra-therapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet.

Ein spezifisches 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 Arzneimittel bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten vor. Die Empfehlung beruht ebenso

auf begrenzten präklinischen Daten. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Abhängigkeit der Besserung der Blutung erwogen und titriert werden. Zur Behandlung schwerer Blutungen sollte -wenn verfügbar- ein Hämostaseologe hinzugezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Rivaroxaban ist ein hoch selektiver, direkter Inhibitor von Faktor Xa, 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 Antikoagulanzen 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 Unbedenklichkeit

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 Behandlung nach Operation	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 Tage	Enoxaparin 40 mg od 35 ± 4 Tage	p	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 Tage	Enoxaparin 40 mg od 12 ± 2 Tage	p	Rivaroxaban 10 mg od 12 ± 2 Tage	Enoxaparin 40 mg od 12 ± 2 Tage	p
VTE (Gesamt)	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Schwere VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Symptomatische VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Schwere Blutungen	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

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

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

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

Das klinische Entwicklungsprogramm für 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 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 ($\geq 2,0$). 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.

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). Xarelto 20 mg einmal täglich und Xarelto 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 Prüfbereiche (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	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 in den gleich großen Tertilen keinen klaren Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) der Prüfbereiche (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	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 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	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)

In der Einstein-Choice-Studie (siehe Tabelle 9) waren sowohl Xarelto 20 mg als auch Xarelto 10 mg hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts 100 mg Acetylsalicylsäure überlegen. Beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) ergaben sich für Patienten, die mit Xarelto 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	Xarelto 20 mg einmal täglich N = 1.107	Xarelto 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) Xarelto 20 mg einmal täglich vs. ASS 100 mg einmal täglich; HR = 0,34 (0,20-0,59)

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

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

++ Xarelto 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.

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 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 den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis 15 mg einmal täglich annähernd linear. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei Ansteigen der Dosis. Dies ist im nüchternen Zustand ausgeprägter als nach einer Mahlzeit.

Die inter-individuelle Variabilität (VK %) der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist mit 30 % bis 40 % als mäßig anzusehen, abgesehen vom Tag der Operation und dem darauf folgenden Tag, an denen die Variabilität der Exposition hoch (70 %) ist.

Die Resorption von Rivaroxaban hängt von der Lokalisation seiner Freisetzung im Gastrointestinaltrakt ab. Gegenüber der Tablettenform wurde über eine Verminderung der AUC um 29 % und der C_{\max} um 56 % berichtet, wenn Rivaroxaban-Granulat im proximalen Dünndarm freigesetzt wird. Die Exposition vermindert sich weiter, wenn Rivaroxaban im distalen Dünndarm oder Colon ascendens freigesetzt wird. Daher sollte eine Anwendung von Rivaroxaban distal des Magens vermieden werden, da dies zu einer verminderten Resorption und dementsprechend geringeren Rivaroxabanexposition führen kann.

Die Bioverfügbarkeit (AUC und C_{\max}) fiel im Fall der Anwendung von 20 mg Rivaroxaban oral als zerstoßene und mit Apfelmus vermischte Tablette bzw. nach Auflösen in Wasser und Gabe über eine Magensonde mit nachfolgender Flüssignahrung ähnlich aus wie nach Einnahme einer ganzen Tablette. Angesichts des vorhersagbaren, dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Rivaroxaban dürften die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Bioverfügbarkeit wahrscheinlich auch für niedrigere Dosen von Rivaroxaban gelten.

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

Von der eingenommenen Rivaroxaban Dosis werden ungefähr 2/3 metabolisiert, wovon dann eine Hälfte über die Niere ausgeschieden wird und die andere Hälfte über die Fäzes. Das übrige 1/3 der eingenommenen Dosis wird unverändert direkt über die Niere, hauptsächlich durch aktive renale Sekretion, ausgeschieden.

Der Metabolismus von Rivaroxaban erfolgt über CYP3A4, CYP2J2 und CYP unabhängige Mechanismen. Der oxidative Abbau des Morpholino Ringes und die Hydrolyse der Amidbindungen sind die Hauptwege der Biotransformation. *In vitro* Untersuchungen zufolge ist Rivaroxaban Substrat des Transporterproteins P-gp (P-Glykoprotein) und Bcrp (breast cancer resistance protein).

Im menschlichen Plasma findet sich Rivaroxaban überwiegend in unveränderter Form, Haupt- oder aktive Metaboliten sind nicht vorhanden. Mit einer systemischen Clearance von etwa 10 l/h kann Rivaroxaban als Substanz mit einer niedrigen Clearance eingestuft werden. Nach intravenöser Gabe einer Dosis von 1 mg beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 4,5 Stunden. Nach oraler Gabe wird die Elimination durch die Resorptionsrate begrenzt. Die Elimination von Rivaroxaban aus dem Plasma

geschieht mit einer terminalen Halbwertszeit von 5 bis 9 Stunden bei jüngeren Individuen und mit einer terminalen Halbwertszeit von 11 bis 13 Stunden bei älteren Individuen.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

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

Ältere Patienten

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

Unterschiedliche Gewichtskategorien

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

Unterschiede in der ethnischen Zugehörigkeit

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

Leberfunktionsstörungen

Zirrhose 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 zirrhose 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 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 zirrhose 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 Xarelto 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 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, 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 (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 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

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 5, 10, 14, 28, 30 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.

PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blisterpackungen in Umkartons mit 5, 10 oder 30 Filmtabletten oder perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 x 1 oder 100 x 1 Filmtabletten.

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

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.

▼ 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.

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

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.

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 provozierte 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 zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien behandelt werden, sollte die VKA-Behandlung beendet und die Xarelto-Therapie begonnen werden, sobald die *International Normalised Ratio* (INR) $\leq 3,0$ 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 $\leq 2,5$ 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 $INR \geq 2,0$ 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 Antikoagulanzen 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 unfractioniertes Heparin) zu beginnen.

Umstellung von Xarelto auf parenteral verabreichte Antikoagulanzen

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, 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 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 Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen 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).

Art der Anwendung

Xarelto ist 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 Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (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 Antikoagulanzen 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 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 okkultter 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 1,6fach), 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 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 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 in dieser Patientengruppe belegen. Die Behandlung mit Xarelto wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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/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 unfractioniertem 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 Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen behandelt werden sollen oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzen 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).

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 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. Die Wechselwirkung mit Clarithromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein. (Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung: siehe Abschnitt 4.4).

Erythromycin (500 mg dreimal täglich), ein moderater Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einem 1,3fachen Anstieg der mittleren AUC und C_{max} von Rivaroxaban. Die Wechselwirkung mit Erythromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein.

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

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

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

Antikoagulanzen

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

Warfarin

Eine Umstellung von Patienten vom Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) auf Rivaroxaban (20 mg) oder von Rivaroxaban (20 mg) auf Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) erhöhte die Prothrombin-Zeit/INR (Neoplastin) supraadditiv (individuelle INR-Werte von bis zu 12 wurden beobachtet), während die Wirkungen auf aPTT, die Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und das endogene Thrombinpotential additiv waren.

Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban während der Umstellungszeit erwünscht ist, können die Anti-Faktor Xa-Aktivität, PiCT und Heptest verwendet werden, da diese Tests durch Warfarin nicht beeinträchtigt werden. Am vierten Tag nach der letzten Warfarindosis weisen alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban nach.

Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin während der Umstellungszeit erwünscht ist, kann die INR-Messung zum Zeitpunkt C_{trough} von Rivaroxaban verwendet werden (24 Stunden nach vorheriger Einnahme von Rivaroxaban), da dieser Test zu diesem Zeitpunkt nur geringfügig durch Rivaroxaban beeinträchtigt wird.

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

CYP3A4 Induktoren

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

Andere Begleittherapien

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

Laborparameter

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sicherheit und Wirksamkeit von 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 Phase-III-Studien mit 53.103 Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt wurden, untersucht (siehe Tabelle 1).

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

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
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

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden

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 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
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**

* 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der berichteten Nebenwirkungen mit Xarelto sind in Tabelle 3 nach Systemorganklassen (gemäß MedDRA) und nach Häufigkeit zusammengefasst.

Die Häufigkeiten werden wie folgt eingeteilt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 3: Alle Nebenwirkungen, die bei Patienten in den Phase-III-Studien oder bei Anwendung nach der Markteinführung 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			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen				
Augeneinblutungen (einschl. Bindehaut-einblutung)				
Herzerkrankungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatome				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis, Hämoptyse				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung ^A , Durchfall, Erbrechen ^A	Trockener Mund			
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	Leberfunktionsstö- rung, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut ^A , Anstieg der GGT ^A	Gelbsucht, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten ^A	Hämarthros	Blutung in einen Muskel		Kompartmentsyndrom als Folge von Blutungen

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

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

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

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

* Es wurde ein vorab festgelegter selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt. Da die Inzidenz von Nebenwirkungen nicht zunahm und keine neuen Nebenwirkungen festgestellt wurden, wurden die Daten der COMPASS-Studie in dieser Tabelle zur Berechnung der Häufigkeit nicht berücksichtigt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkungsweise kann die Anwendung von Xarelto mit einem erhöhten Risiko okkult 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 okkult oder 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, wurden unter Xarelto berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzen 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 600 mg berichtet, ohne dass es zu Blutungskomplikationen oder anderen Nebenwirkungen kam. Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supra-therapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet.

Ein spezifisches 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 Arzneimittel bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten vor. Die Empfehlung beruht ebenso auf begrenzten präklinischen Daten. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Abhängigkeit der Besserung der Blutung erwogen und titriert werden. Zur Behandlung schwerer Blutungen sollte -wenn verfügbar- ein Hämostaseologe hinzugezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Rivaroxaban ist ein hoch selektiver, direkter Inhibitor von Faktor Xa, 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 Antikoagulanzen 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 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	Xarelto 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)}		
	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
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. 6.785 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 CHADS₂ und HAS-BLED Score betrug jeweils 2,0 in der XANTUS-Studie, während in der ROCKET AF-Studie der mittlere CHADS₂ 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.

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 Antikoagulanzen) 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 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 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 ($\geq 2,0$). 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.

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 Gesamt mortalität.

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). Xarelto 20 mg einmal täglich und Xarelto 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 Prüfsentren (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	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 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 Prüfbereiche (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	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 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	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 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	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)

In der Einstein-Choice-Studie (siehe Tabelle 10) waren sowohl Xarelto 20 mg als auch Xarelto 10 mg hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts 100 mg Acetylsalicylsäure überlegen. Beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) ergaben sich für Patienten, die mit Xarelto 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	Xarelto 20 mg einmal täglich N = 1.107	Xarelto 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) Xarelto 20 mg einmal täglich vs. ASS 100 mg einmal täglich; HR = 0,34 (0,20-0,59)

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

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

++ Xarelto 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.

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 chinesischen Patienten festgestellt.

Leberfunktionsstörungen

Zirrhatische 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 zirrhatischen 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 zirrhatischer 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) 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 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 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

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 10, 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.

PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blisterpackungen in Umkartons mit 14 Filmtabletten.

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

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.

▼ 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.

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

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.

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 provozierte 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 zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien behandelt werden, sollte die VKA-Behandlung beendet und die Xarelto-Therapie begonnen werden, sobald die *International Normalised Ratio* (INR) $\leq 3,0$ 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 $\leq 2,5$ 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 $INR \geq 2,0$ 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 Antikoagulanzen 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 unfractioniertes Heparin) zu beginnen.

Umstellung von Xarelto auf parenteral verabreichte Antikoagulanzen

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, wenn die empfohlene Dosierung 20 mg einmal täglich ist, sollte eine Dosisreduktion von 20 mg einmal täglich auf 15 mg einmal täglich dann in Erwägung gezogen werden, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko des Patienten höher ist als das Risiko für rezidivierende TVT und LE. Die Empfehlung zur Anwendung von 15 mg basiert auf einer PK-Modellierung und wurde nicht in klinischen Studien getestet (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2). Wenn die empfohlene Dosierung 10 mg einmal täglich ist, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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 Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen 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).

Art der Anwendung

Xarelto ist 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 Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (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 Antikoagulanzen 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 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 okkultter 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 1,6fach), 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 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 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 in dieser Patientengruppe belegen. Die Behandlung mit Xarelto wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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/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 neuraxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal/Epiduralpunktion können bei Patienten, die mit Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen behandelt werden sollen oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzen 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.

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 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 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. Die Wechselwirkung mit Clarithromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein. (Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung: siehe Abschnitt 4.4).

Erythromycin (500 mg dreimal täglich), ein moderater Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einem 1,3fachen Anstieg der mittleren AUC und C_{max} von Rivaroxaban. Die Wechselwirkung mit Erythromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein.

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

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

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

Antikoagulanzen

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

Warfarin

Eine Umstellung von Patienten vom Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) auf Rivaroxaban (20 mg) oder von Rivaroxaban (20 mg) auf Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) erhöhte die Prothrombin-Zeit/INR (Neoplastin) supraadditiv (individuelle INR-Werte von bis zu 12 wurden beobachtet), während die Wirkungen auf aPTT, die Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und das endogene Thrombinpotential additiv waren.

Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban während der Umstellungszeit erwünscht ist, können die Anti-Faktor Xa-Aktivität, PiCT und Heptest verwendet werden, da diese Tests durch Warfarin nicht beeinträchtigt werden. Am vierten Tag nach der letzten Warfarindosis weisen alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban nach.

Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin während der Umstellungszeit erwünscht ist, kann die INR-Messung zum Zeitpunkt C_{trough} von Rivaroxaban verwendet werden (24 Stunden nach vorheriger Einnahme von Rivaroxaban), da dieser Test zu diesem Zeitpunkt nur geringfügig durch Rivaroxaban beeinträchtigt wird.

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

CYP3A4 Induktoren

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

Andere Begleittherapien

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

Laborparameter

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sicherheit und Wirksamkeit von 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 Phase-III-Studien mit 53.103 Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt wurden, untersucht (siehe Tabelle 1).

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

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
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

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden

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 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
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**

* 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der berichteten Nebenwirkungen mit Xarelto sind in Tabelle 3 nach Systemorganklassen (gemäß MedDRA) und nach Häufigkeit zusammengefasst.

Die Häufigkeiten werden wie folgt eingeteilt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 3: Alle Nebenwirkungen, die bei Patienten in den Phase-III-Studien oder bei Anwendung nach der Markteinführung 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			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen				
Augeneinblutungen (einschl. Bindehaut-einblutung)				
Herzerkrankungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatome				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis, Hämoptyse				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung ^A , Durchfall, Erbrechen ^A	Trockener Mund			
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	Leberfunktionsstö- rung, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut ^A , Anstieg der GGT ^A	Gelbsucht, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten ^A	Hämarthros	Blutung in einen Muskel		Kompartmentsyndrom als Folge von Blutungen

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

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

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

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

* Es wurde ein vorab festgelegter selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt. Da die Inzidenz von Nebenwirkungen nicht zunahm und keine neuen Nebenwirkungen festgestellt wurden, wurden die Daten der COMPASS-Studie in dieser Tabelle zur Berechnung der Häufigkeit nicht berücksichtigt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkungsweise kann die Anwendung von Xarelto mit einem erhöhten Risiko okkult 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 okkult oder 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, wurden unter Xarelto berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzen 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 600 mg berichtet, ohne dass es zu Blutungskomplikationen oder anderen Nebenwirkungen kam. Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supra-therapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet.

Ein spezifisches 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 Arzneimittel bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten vor. Die Empfehlung beruht ebenso auf begrenzten präklinischen Daten. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Abhängigkeit der Besserung der Blutung erwogen und titriert werden. Zur Behandlung schwerer Blutungen sollte -wenn verfügbar- ein Hämostaseologe hinzugezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Rivaroxaban ist ein hoch selektiver, direkter Inhibitor von Faktor Xa, 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 Antikoagulanzen 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 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	Xarelto 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)}		
	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
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. 6.785 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 CHADS₂ und HAS-BLED Score betrug jeweils 2,0 in der XANTUS-Studie, während in der ROCKET AF-Studie der mittlere CHADS₂ 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.

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 Antikoagulanzen) 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 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 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 ($\geq 2,0$). 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.

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 Gesamt mortalität.

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). Xarelto 20 mg einmal täglich und Xarelto 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	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 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	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 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	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 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	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)

In der Einstein-Choice-Studie (siehe Tabelle 10) waren sowohl Xarelto 20 mg als auch Xarelto 10 mg hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts 100 mg Acetylsalicylsäure überlegen. Beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) ergaben sich für Patienten, die mit Xarelto 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	Xarelto 20 mg einmal täglich N = 1.107	Xarelto 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) Xarelto 20 mg einmal täglich vs. ASS 100 mg einmal täglich; HR = 0,34 (0,20-0,59)

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

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

++ Xarelto 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.

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 chinesischen Patienten festgestellt.

Leberfunktionsstörungen

Zirrhatische 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 zirrhatischen 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 zirrhatischer 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) 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 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 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

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 10, 14, 28 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.
PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blisterpackungen in Umkartons mit 14 Filmtabletten.
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

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

▼ 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.

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 unprovoked 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) $\leq 2,5$ 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 $INR \geq 2,0$ 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 Antikoagulanzen 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 unfractioniertes Heparin) zu beginnen.

Umstellung von Xarelto auf parenteral verabreichte Antikoagulanzen

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 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.

Art der Anwendung

Xarelto ist 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-Filtabletten 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-Filtabletten 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 Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (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 Antikoagulanzen 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 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 okkultur 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 1,6fach), 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 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 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 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 unfractioniertem 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 Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen behandelt werden sollen oder Patienten, die zur Vermeidung einer Thrombose Antikoagulanzen 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 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. Die Wechselwirkung mit Clarithromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein. (Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung: siehe Abschnitt 4.4).

Erythromycin (500 mg dreimal täglich), ein moderater Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, führte zu einem 1,3fachen Anstieg der mittleren AUC und C_{max} von Rivaroxaban. Die Wechselwirkung mit Erythromycin ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein.

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

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

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

Antikoagulanzen

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

Warfarin

Eine Umstellung von Patienten vom Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) auf Rivaroxaban (20 mg) oder von Rivaroxaban (20 mg) auf Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) erhöhte die Prothrombin-Zeit/INR (Neoplastin) supraadditiv (individuelle INR-Werte von bis zu 12 wurden beobachtet), während die Wirkungen auf aPTT, die Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und das endogene Thrombinpotential additiv waren.

Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Rivaroxaban während der Umstellungszeit erwünscht ist, können die Anti-Faktor Xa-Aktivität, PiCT und Heptest verwendet werden, da diese Tests durch Warfarin nicht beeinträchtigt werden. Am vierten Tag nach der letzten Warfarindosis weisen alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban nach.

Falls ein Test der pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin während der Umstellungszeit erwünscht ist, kann die INR-Messung zum Zeitpunkt C_{trough} von Rivaroxaban verwendet werden (24 Stunden nach vorheriger Einnahme von Rivaroxaban), da dieser Test zu diesem Zeitpunkt nur geringfügig durch Rivaroxaban beeinträchtigt wird.

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

CYP3A4 Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Rivaroxaban mit dem starken CYP3A4 Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme des mittleren AUC Wertes von Rivaroxaban um ca. 50 % und damit zu einer verminderten pharmakodynamischen Wirkung. Die gleichzeitige Gabe von Rivaroxaban und anderen starken CYP3A4 Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) kann ebenfalls die Plasmakonzentration von Rivaroxaban senken. Deshalb

sollte die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4 Induktoren vermieden werden, es sei denn, der Patient wird engmaschig auf Zeichen und Symptome einer Thrombose überwacht.

Andere Begleittherapien

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

Laborparameter

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sicherheit und Wirksamkeit von 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 Phase-III-Studien mit 53.103 Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt wurden, untersucht (siehe Tabelle 1).

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

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
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

* 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) (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 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
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**

* 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der berichteten Nebenwirkungen mit Xarelto sind in Tabelle 3 nach Systemorganklassen (gemäß MedDRA) und nach Häufigkeit zusammengefasst.

Die Häufigkeiten werden wie folgt eingeteilt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 3: Alle Nebenwirkungen, die bei Patienten in den Phase-III-Studien oder bei Anwendung nach der Markteinführung 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			

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen				
Augeneinblutungen (einschl. Bindehaut-einblutung)				
Herzerkrankungen				
	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen				
Hypotonie, Hämatome				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis, Hämoptyse				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung ^A , Durchfall, Erbrechen ^A	Trockener Mund			
Leber- und Gallenerkrankungen				
Transaminasen-anstieg	Leberfunktionsstö- rung, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut ^A , Anstieg der GGT ^A	Gelbsucht, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg), Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten ^A	Hämarthros	Blutung in einen Muskel		Kompartmentsyndrom als Folge von Blutungen

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

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

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

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

* Es wurde ein vorab festgelegter selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt. Da die Inzidenz von Nebenwirkungen nicht zunahm und keine neuen Nebenwirkungen festgestellt wurden, wurden die Daten der COMPASS-Studie in dieser Tabelle zur Berechnung der Häufigkeit nicht berücksichtigt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkungsweise kann die Anwendung von Xarelto mit einem erhöhten Risiko okkult 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 okkult oder 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, wurden unter Xarelto berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzen 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 600 mg berichtet, ohne dass es zu Blutungskomplikationen oder anderen Nebenwirkungen kam. Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supra-therapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet.

Ein spezifisches 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 Arzneimittel bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten vor. Die Empfehlung beruht ebenso auf begrenzten präklinischen Daten. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Abhängigkeit der Besserung der Blutung erwogen und titriert werden. Zur Behandlung schwerer Blutungen sollte -wenn verfügbar- ein Hämostaseologe hinzugezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Rivaroxaban ist ein hoch selektiver, direkter Inhibitor von Faktor Xa, 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 Antikoagulanzen 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 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 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 ($\geq 2,0$). 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.

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). Xarelto 20 mg einmal täglich und Xarelto 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 Prüfbzentren (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	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 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 Prüfbzentren (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	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 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	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 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	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)

In der Einstein-Choice-Studie (siehe Tabelle 8) waren sowohl Xarelto 20 mg als auch Xarelto 10 mg hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts 100 mg Acetylsalicylsäure überlegen. Beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen) ergaben sich für Patienten, die mit Xarelto 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	Xarelto 20 mg einmal täglich N = 1.107	Xarelto 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) Xarelto 20 mg einmal täglich vs. ASS 100 mg einmal täglich; HR = 0,34 (0,20-0,59)

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

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

++ Xarelto 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.

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 chinesischen Patienten festgestellt.

Leberfunktionsstörungen

Zirrhatische 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 zirrhatischen 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 zirrhatischer 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) 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 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 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

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:
PP/Aluminiumfolie-Blisterpackungen in einem Wallet mit 49 Filmtabletten:
42 Filmtabletten Xarelto 15 mg und 7 Filmtabletten Xarelto 20 mg

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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.

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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 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]

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.

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.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<p>Es handelt sich um ein Studienprogramm nach der Zulassung, das die Sicherheit von Rivaroxaban in der Sekundärprophylaxe nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) außerhalb der klinischen Studien zum Gegenstand hat, insbesondere im Hinblick auf Inzidenz, Schwere, Umgang mit und Ausgang von Blutungsereignissen in der gesamten Population und besonders bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, bestehend aus den folgenden verbleibenden Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Drug Utilisation- und Outcome-Studien im Vereinigten Königreich, Deutschland, den Niederlanden und Schweden - Specialist Cohort Event Monitoring (SCEM) ACS-Studie <p>Mit der Einreichung des letzten finalen Studienreports aus diesem Programm, sollte der Zulassungsinhaber eine Übersicht und Diskussion der Ergebnisse aller Studien dieses Programms, mit Blick auf die Patienten mit ACS, vorlegen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jährlich zur Verfügung gestellte Berichte der Interim-Analysen, beginnend in Q4 2015 bis zur Beendigung des Studienprogramms. • Einreichung der finalen Studienberichte bis Q4 2020.

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
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
98 Filmtabletten
168 Filmtabletten
196 Filmtabletten
10 x 1 Filmtabletten
100 x 1 Filmtabletten
30 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 SAMMELPACKUNG (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

Sammelpackung: 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) (Sammelpackung) (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 SAMMELPACKUNG (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 Sammelpackung, kein Einzelverkauf.

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) (Sammelpackung) (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 STAMMENDE 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 1 Filmtabletten	(PVC/PVDC/ Aluminiumfolie-Blisterpackungen)
EU/1/08/472/010	10 x 1 Filmtabletten	(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 SAMMELPACKUNG (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

Sammelpackung: 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) (Sammelpackung) (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 SAMMELPACKUNG (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 Sammelpackung, kein Einzelverkauf.

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) (Sammelpackung) (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 STAMMENDE 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 SAMMELPACKUNG (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

Sammelpackung: 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) (Sammelpackung) (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 SAMMELPACKUNG (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 Sammelpackung, kein Einzelverkauf.

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) (Sammelpackung) (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 SAMMELPACKUNG (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

Sammelpackung: 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) (Sammelpackung) (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 SAMMELPACKUNG (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 Sammelpackung, kein Einzelverkauf.

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) (Sammelpackung) (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.

Tag 1 bis 21: 15 mg, 1 Tablette zweimal täglich (eine 15 mg Tablette morgens und eine abends) zusammen mit einer Mahlzeit.

Ab Tag 22: 20 mg, 1 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.

Tag 1 bis 21: 15 mg 1 Tablette zweimal täglich (eine 15 mg Tablette morgens und eine abends) zusammen mit einer Mahlzeit.

Ab Tag 22: 20 mg 1 Tablette einmal täglich (jeden Tag zur selben Tageszeit einnehmen) zusammen mit einer Mahlzeit.

DOSIERUNG und DOSIERUNGSSCHEMA:

Tag 1 bis 21: Eine 15 mg Tablette zweimal täglich (eine 15 mg Tablette morgens und eine abends).

Ab Tag 22: Eine 20 mg Tablette einmal täglich (jeden Tag zur selben Tageszeit einnehmen).

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

PATIENTENAUSWEIS

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

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Xarelto 2,5 mg Filmdtabletten Rivaroxaban

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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.

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, aber früher eine Blutung oder ein Blutgerinnsel in Ihrem Gehirn (Schlaganfall) hatten
- wenn Sie eine koronare Herzerkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit haben und früher bereits eine Blutung im Gehirn (Schlaganfall) hatten oder wenn eine Verstopfung der kleinen Arterien, die Blut in tiefliegende Gehirnregionen transportieren (lakunärer Schlaganfall), vorlag oder wenn Sie im vergangenen Monat ein Blutgerinnsel im Gehirn (ischämischer, nicht lakunärer Schlaganfall) hatten
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht
- während der Schwangerschaft und in der Stillzeit

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie 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)
 - 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 60 kg oder weniger wiegen
- wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben

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 rückenmarksnähe 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 dem Zeitpunkt einzunehmen, der Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden ist
 - informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung bei Ihnen auftreten, weil dann eine unverzügliche Behandlung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche

Xarelto wird **nicht empfohlen für Personen unter 18 Jahren**. 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)
 - einigen anti-viralen Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z.B. Ritonavir)
 - anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z.B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol, Prasugrel und Ticagrelor [siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“])
 - entzündungs- und schmerzhemmenden Arzneimitteln (z.B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
 - Dronedaron, einem Arzneimittel, um Herzrhythmusstörungen zu behandeln
 - bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI])

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, ist während der Behandlung mit Xarelto ein zuverlässiges Verhütungsmittel anzuwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit und das 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 noch 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.

Wieviel 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 den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette als Ganzes zu schlucken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über andere Möglichkeiten der Einnahme von 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.

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

Wann ist mit 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 Antikoagulanzen 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 Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe (antithrombotische Mittel) 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.

Mögliche Nebenwirkungen, die ein Anzeichen einer Blutung sein können

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

- lang anhaltende oder sehr starke Blutung
- außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris, diese können Anzeichen einer Blutung sein.

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

Mögliche Nebenwirkungen, die Anzeichen einer schweren Hautreaktion sein können

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Hautreaktionen bemerken, wie:

- sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse). Das Auftreten dieser Nebenwirkung ist sehr selten (bis zu 1 von 10.000).
- eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, hämatologische Auffälligkeiten und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom). Das Auftreten dieser Nebenwirkung ist sehr selten (bis zu 1 von 10.000).

Mögliche Nebenwirkungen, die Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein können

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

- Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken, Nesselausschlag und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; betrifft bis zu 1 von 10.000 Patienten) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; betrifft bis zu 1 von 100 Patienten).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

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

Gelegentlich (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

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

Selten (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

- 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)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- erhöhter Druck in den Bein- oder Armmuskeln nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Empfindungsstörungen, Gefühlllosigkeit 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.

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 H₂O (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 Sammelpackungen 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-(0)1-2999 313

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-(0)297-28 06 66

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)21-528 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

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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 Kniegelenkersatzoperation 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 Faktoren 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)
 - einem Problem mit den Blutgefäßen an Ihrem Augenhintergrund (Retinopathie)
 - einer Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie) sowie bei früheren Lungenblutungen
- wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen.

Wenn 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 dem Zeitpunkt einzunehmen, der Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden ist
 - informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung bei Ihnen auftreten, weil dann eine unverzügliche Behandlung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche

Xarelto wird **nicht empfohlen für Personen unter 18 Jahren**. 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)
- einigen anti-viralen Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z.B. Ritonavir)
- anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z.B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol)
- entzündungs- und schmerzhemmenden Arzneimitteln (z.B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
- Dronedaron, einem Arzneimittel, um Herzrhythmusstörungen zu behandeln.
- bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI])

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, ist während der Behandlung mit Xarelto ein zuverlässiges Verhütungsmittel anzuwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit und das 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 noch 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.

Wieviel ist einzunehmen

- Um die Bildung von Blutgerinnseln in den Venen nach einer Hüft- oder Kniegelenkserersatzoperation 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 der Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen. Versuchen Sie, die Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen, damit Sie keine Einnahme vergessen.

Ihr Arzt entscheidet darüber, wie lange Sie die Behandlung fortführen sollen.

Um die Bildung von Blutgerinnseln in den Venen nach einer Hüft- oder Kniegelenkserersatzoperation 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 Dosis 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 Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe (antithrombotische Mittel) 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.

Mögliche Nebenwirkungen, die ein Anzeichen einer Blutung sein können

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

- lang anhaltende oder sehr starke Blutung
- außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris, diese können Anzeichen einer Blutung sein.

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

Mögliche Nebenwirkungen, die Anzeichen einer schweren Hautreaktion sein können

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Hautreaktionen bemerken, wie:

- sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse). Das Auftreten dieser Nebenwirkung ist sehr selten (bis zu 1 von 10.000).
- eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, hämatologische Auffälligkeiten und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom). Das Auftreten dieser Nebenwirkung ist sehr selten (bis zu 1 von 10.000).

Mögliche Nebenwirkungen, die Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein können

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

- Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken, Nesselausschlag und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; betrifft bis zu 1 von 10.000 Patienten) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; betrifft bis zu 1 von 100 Patienten).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

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

- Bluttests können erhöhte Werte für einige Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

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

Selten (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

- 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)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- 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.

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 Sammelpackungen 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-(0)1-2999 313

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-(0)297-28 06 66

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)21-528 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

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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 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 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 Faktoren 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)
 - einem Problem mit den Blutgefäßen an Ihrem Augenhintergrund (Retinopathie)
 - einer Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie) sowie bei früheren Lungenblutungen
- wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen

Wenn 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 dem Zeitpunkt einzunehmen, der Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden ist
- informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung bei Ihnen auftreten, weil dann eine unverzügliche Behandlung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche

Xarelto wird **nicht empfohlen für Personen unter 18 Jahren**. 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)
- einigen anti-viralen Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z.B. Ritonavir)
- anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z.B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol)
- entzündungs- und schmerzhemmenden Arzneimitteln (z.B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
- Dronedaron, einem Arzneimittel, um Herzrhythmusstörungen zu behandeln
- bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI])

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, ist während der Behandlung mit Xarelto ein zuverlässiges Verhütungsmittel anzuwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit und das 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 noch 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.

Wieviel ist einzunehmen

- 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.

Schlucken Sie die Tablette(n) vorzugsweise mit Wasser.
Nehmen Sie Xarelto zusammen mit einer Mahlzeit ein.

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 Apfelsaft 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.

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

Wenn Sie die Einnahme von 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 Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe (antithrombotische Mittel) 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.

Mögliche Nebenwirkungen, die ein Anzeichen einer Blutung sein können

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

- lang anhaltende oder sehr starke Blutung
- außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris, diese können Anzeichen einer Blutung sein.

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

Mögliche Nebenwirkungen, die Anzeichen einer schweren Hautreaktion sein können

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Hautreaktionen bemerken, wie:

- sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse). Das Auftreten dieser Nebenwirkung ist sehr selten (bis zu 1 von 10.000).
- eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, hämatologische Auffälligkeiten und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom). Das Auftreten dieser Nebenwirkung ist sehr selten (bis zu 1 von 10.000).

Mögliche Nebenwirkungen, die Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein können

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

- Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken, Nesselausschlag und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; betrifft bis zu 1 von 10.000 Patienten) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; betrifft bis zu 1 von 100 Patienten).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

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

Gelegentlich (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

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

Selten (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

- 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)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- 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.

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-Filtabletten 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 Filtabletten oder
- in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 x 1 oder 100 x 1 oder
- in Sammelpackungen von 10 Umkartons, die jeweils 10 x 1 Filtabletten 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 Sammelpackungen 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-(0)1-2999 313

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-(0)297-28 06 66

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)21-528 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

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

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

Rivaroxaban

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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 Faktoren 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)
 - einem Problem mit den Blutgefäßen an Ihrem Augenhintergrund (Retinopathie)
 - einer Lungenerkrankung, bei der Ihre Bronchien erweitert und mit Eiter gefüllt sind (Bronchiektasie) sowie bei früheren Lungenblutungen
- wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass Ihr Blutdruck schwankt oder eine andere Behandlung oder ein chirurgischer Eingriff geplant ist, um ein Blutgerinnsel aus Ihren Lungen zu entfernen

Wenn 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 dem Zeitpunkt einzunehmen, der Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden ist
 - informieren Sie Ihren Arzt sofort darüber, wenn nach der Anästhesie Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen oder Probleme mit der Verdauung oder Blasenentleerung bei Ihnen auftreten, weil dann eine unverzügliche Behandlung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche

Xarelto wird **nicht empfohlen für Personen unter 18 Jahren**. 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)
- einigen anti-viralen Arzneimitteln gegen HIV/AIDS (z.B. Ritonavir)
- anderen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung (z.B. Enoxaparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Acenocoumarol)
- entzündungs- und schmerzhemmenden Arzneimitteln (z.B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure)
- Dronedaron, einem Arzneimittel, um Herzrhythmusstörungen zu behandeln
- bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI])

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, ist während der Behandlung mit Xarelto ein zuverlässiges Verhütungsmittel anzuwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

Verkehrstüchtigkeit und das 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 noch 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.

Wieviel 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.

Schlucken Sie die Tablette(n) vorzugsweise mit Wasser.

Nehmen Sie Xarelto zusammen mit einer Mahlzeit ein.

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.

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.

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 Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe (antithrombotische Mittel) 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.

Mögliche Nebenwirkungen, die ein Anzeichen einer Blutung sein können

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

- lang anhaltende oder sehr starke Blutung
- außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, unerklärliche Schwellungen, Atemlosigkeit, Brustschmerzen oder Angina pectoris, diese können Anzeichen einer Blutung sein.

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

Mögliche Nebenwirkungen, die Anzeichen einer schweren Hautreaktion sein können

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Hautreaktionen bemerken, wie:

- sich ausbreitender, starker Hautausschlag, Bläschenbildung oder Schleimhautwunden, z.B. im Mund oder an den Augen (Stevens-Johnson-Syndrom/ toxisch epidermale Nekrolyse). Das Auftreten dieser Nebenwirkung ist sehr selten (bis zu 1 von 10.000).
- eine Arzneimittelreaktion, die Hautausschlag, Fieber, eine Entzündung der inneren Organe, hämatologische Auffälligkeiten und allgemeines Krankheitsgefühl verursacht (DRESS-Syndrom). Das Auftreten dieser Nebenwirkung ist sehr selten (bis zu 1 von 10.000).

Mögliche Nebenwirkungen, die Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein können

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

- Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen; Schwierigkeiten beim Schlucken, Nesselausschlag und Schwierigkeiten beim Atmen; plötzlicher Abfall des Blutdrucks. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist sehr selten (anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock; betrifft bis zu 1 von 10.000 Patienten) bzw. gelegentlich (Angioödem und allergisches Ödem; betrifft bis zu 1 von 100 Patienten).

Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen

Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

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

- verminderte Leistungsfähigkeit (Schwäche, Müdigkeit), Kopfschmerzen, Schwindel
- Hautausschlag, Hautjucken
- Bluttests können erhöhte Werte für einige Leberenzyme zeigen

Gelegentlich (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

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

Selten (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

- 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)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Nierenversagen nach einer schweren Blutung
- erhöhter Druck in den Bein- oder Armmuskeln nach einer Blutung, was zu Schmerzen, Schwellungen, Empfindungsstörungen, Gefühlllosigkeit 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.

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-Filtabletten 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-Filtabletten 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 Filtabletten für die ersten 4 Wochen der Behandlung enthält:

42 Filtabletten mit je 15 mg Rivaroxaban und 7 Filtabletten 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-(0)1-2999 313

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-(0)297-28 06 66

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)21-528 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

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

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.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum finalen Studienbericht für die beauftragte nicht-interventionelle PASS für das/die oben genannte(n) Arzneimittel zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Unter Berücksichtigung, dass diese Studie als Teil des in Annex II aufgeführten Studienprogramms abgeschlossen wurde, betrachtet es der PRAC als geboten, die Details der verbleibenden Daten des Programms, die in den kommenden Jahren erwartet werden, aufzuführen.

Angesichts der verfügbaren Daten aus dem finalen PASS-Studienbericht betrachtet der PRAC daher diese Änderungen in den Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen als gerechtfertigt.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Studie mit dem/den oben genannten Arzneimittel(n) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen für das/die oben genannte(n) Arzneimittel zu ändern.