

▼ 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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.

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

Wenn Patienten von VKAs auf Xarelto umgestellt werden, werden die *International Normalized 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 einer 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 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

Zum Einnehmen.

Xarelto kann 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).

Xarelto® 10 mg Filmtabletten



4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko

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). Dies kann 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 von CYP3A4 und 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-steroidale Entzündungshemmer (NSARs), Acetylsalicylsäure (ASS) und Thrombozytenaggregationshemmer behandelt werden. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine angemessene prophylaktische Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Weitere Risikofaktoren für Blutungen

Wie andere Antithrombotika ist auch Rivaroxaban mit Vorsicht bei Patienten einzusetzen, 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.

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.

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).

Informationen über sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4 und P-gp Inhibitoren

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

Von Wirkstoffen, die nur einen der Eliminationswege von Rivaroxaban, entweder CYP3A4 oder P-gp, stark inhibieren, wird erwartet, dass sie die Plasmakonzentration von Rivaroxaban in einem geringeren Ausmaß erhöhen. Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) beispielsweise, ein starker Inhibitor von CYP3A4 und moderater Inhibitor von P-gp, führte zu einem 1,5fachen Anstieg der mittleren AUC und einem 1,4fachen Anstieg der C_{max} Werte von Rivaroxaban. Dieser Anstieg wird nicht als klinisch relevant eingestuft. (Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung: siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Fluconazol (400 mg einmal täglich), welches als ein moderater CYP3A4 Inhibitor betrachtet wird, führte zu einem 1,4fachen Anstieg der mittleren Rivaroxaban AUC und einem 1,3fachen Anstieg der mittleren C_{max} . Dieser Anstieg wird nicht als klinisch relevant betrachtet. (Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung: siehe Abschnitt 4.4).

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

Antikoagulanzen

Bei gleichzeitiger Gabe von Enoxaparin (40 mg Einmalgabe) und 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).

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 keine inhibierende oder 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 elf Phase III Studien bei 32.625 mit Rivaroxaban behandelten Patienten untersucht (siehe Tabelle 1 auf Seite 4).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten unter Rivaroxaban waren Blutungen (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten). Bei den Blutungen, die am häufigsten gemeldet wurden ($\geq 4\%$), handelte es sich um Epistaxis (5,9%) und Blutungen im Gastrointestinaltrakt (4,2%). Insgesamt wurde bei 67% der mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelten Patienten über Nebenwirkungen berichtet, die während der Behandlung auftraten. Bei etwa 22% der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die den Angaben der Prüfarzte zufolge im Zusammenhang mit der Behandlung standen. Bei Patienten, die mit 10 mg Xarelto behandelt wurden und sich einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen sowie bei Patienten mit einer akuten internistischen Erkrankung traten bei etwa 6,8% bzw. 12,6% der Patienten Blutungen und bei etwa 5,9% bzw. 2,1% der Patienten eine Anämie auf. Bei Patienten, die entweder mit 15 mg Xarelto zweimal täglich, gefolgt von 20 mg einmal täglich zur Behandlung von TVT oder LE, oder mit 20 mg einmal täglich zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE behandelt wurden, traten bei etwa 27,8% der Patienten Blutungen und bei etwa 2,2% der Patienten

Xarelto® 10 mg Filmtabletten



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

Indikation	Anzahl Patienten*	Maximale Tagesdosis	Maximale Behandlungsdauer
Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben	6.097	10 mg	39 Tage
Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten mit einer akuten internistischen Erkrankung	3.997	10 mg	39 Tage
Behandlung von TVT, LE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven	4.556	Tag 1–21: 30 mg Ab Tag 22: 20 mg	21 Monate
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit 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

* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden

eine Anämie auf. Bei Patienten, die zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien behandelt wurden, wurde über Blutungen jeglicher Art oder jeglichen Schweregrades mit einer Ereignisrate von 28 pro 100 Patientenjahren und über Anämie mit einer Ereignisrate von 2,5 pro 100 Patientenjahren berichtet. Bei Patienten, die zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) behandelt wurden, wurde über Blutungen jeglicher Art oder jeglichen Schweregrades mit einer Ereignisrate von 22 pro 100 Patientenjahren berichtet. Über eine Anämie wurde mit einer Ereignisrate von 1,4 pro 100 Patientenjahren berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der berichteten Nebenwirkungen mit Xarelto sind in Tabelle 2 auf Seite 5 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)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z. B. Nasenbluten, gingivale,

gastrointestinale, urogenitale) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Rivaroxaban häufiger beobachtet als unter VKA Behandlung. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkulten 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 der Hämostase beeinflussender Behandlung (siehe Blutungsrisiko in Abschnitt 4.4). Die Menstruationsblutung kann an Intensität und/oder Dauer zunehmen. Blutungskomplikationen können sich als Schwächegefühl, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen oder unerklärliche Schwellung sowie Dyspnoe und unerklärlicher Schock zeigen. Als Folgen einer Anämie wurden in einigen Fällen Symptome einer kardialen Ischämie wie Brustschmerz oder Angina pectoris beobachtet. Bekannte Komplikationen infolge schwerer Blutungen, wie ein Kompartmentsyndrom und Nierenversagen aufgrund einer Hypoperfusion wurden unter Xarelto berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulantien die Möglichkeit einer Blutung in Betracht gezogen werden.

Erfahrungen seit der Marktzulassung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Xarelto berichtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen, die im Rahmen der Erfahrungen seit der Marktzulassung gemeldet wurden, ist nicht abschätzbar.

Erkrankungen des Immunsystems: Angioödem und allergische Ödeme (In den gepoolten Phase-III-Studien traten derartige Ereignisse gelegentlich auf ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)).

Leber- und Gallenerkrankungen: Cholestase, Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung) (In den gepoolten Phase-III-

Studien traten derartige Ereignisse selten auf ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombocytopenie (In den gepoolten Phase-III-Studien traten derartige Ereignisse gelegentlich auf ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In seltenen Fällen wurde über Überdosierungen von bis zu 600 mg berichtet, ohne dass es zu Blutungskomplikationen oder anderen Nebenwirkungen kam. Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supratherapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet.

Ein spezifisches Antidot, das den pharmakodynamischen Eigenschaften von Rivaroxaban entgegenwirkt, ist nicht verfügbar. Um die Resorption von Rivaroxaban bei Überdosierung zu vermindern, kann der Einsatz von Aktivkohle in Betracht gezogen werden.

Maßnahmen bei Blutungen

Beim Auftreten einer Blutungskomplikation bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten sollte die nächste Einnahme von Rivaroxaban verschoben oder die Therapie, soweit erforderlich, abgebrochen werden. Rivaroxaban hat eine Halbwertszeit von etwa 5 bis 13 Stunden (siehe Abschnitt 5.2). Die Maßnahmen sollten individuell an den Schweregrad und den Blutungsort angepasst werden. Eine angemessene symptomatische Behandlung wie etwa eine mechanische Kompression (z. B. bei schwerer Epistaxis), chirurgische Hämostase mit Verfahren zur Blutungskontrolle, Flüssigkeitsersatz und Kreislaufunterstützung, Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrat oder gefrorenes Frischplasma, abhängig von einhergehender Anämie oder Koagulopathie) oder Thrombozytenkonzentrat könnte bei Bedarf angewendet werden.

Wenn eine Blutung durch die o. g. Maßnahmen nicht beherrscht werden kann, sollte die Gabe eines spezifischen Prokoagulans, wie z. B. ein Prothrombin Komplex Konzentrat (PPSB), ein aktiviertes Prothrombin Komplex Konzentrat (aPCC) oder ein rekombinanter Faktor VIIa (r-FVIIa) in Betracht gezogen werden. Zur Zeit liegen jedoch nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung dieser Produkte bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten vor. Die Empfehlung beruht ebenso auf begrenzten präklinischen Daten. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Abhängigkeit der Besserung der Blutung erwogen und titriert werden. Zur Behandlung schwerer Blutungen sollte – wenn verfügbar – ein



Xarelto® 10 mg Filmtabletten

Tabelle 2: Alle während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen, über die bei Patienten in Phase III Studien berichtet wurde

Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter)	Thrombozythämie (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl) ^A		
Erkrankungen des Immunsystems			
	Allergische Reaktion, allergische Dermatitis		
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel, Kopfschmerzen	Zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope		
Augenerkrankungen			
Augeneinblutungen (einschl. Bindehauteinblutung)			
Herzerkrankungen			
	Tachykardie		
Gefäßerkrankungen			
Hypotonie, Hämatome			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Epistaxis, Hämoptysie			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung (einschl. Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung ^A , Durchfall, Erbrechen ^A	Trockener Mund		
Leber- und Gallenerkrankungen			
	Leberfunktionsstörung	Gelbsucht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung	Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Schmerzen in den Extremitäten ^A	Hämarthros	Blutung in einen Muskel	Kompartmentsyndrom als Folge von Blutungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie ^B), Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-Anstieg im Blut, Harnstoff-Anstieg im Blut) ^A			Nierenversagen/akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion ausgelöst durch eine Blutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fieber ^A , periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie)	Sich unwohl fühlen (inkl. Unpasslichkeit)	Lokale Ödeme ^A	
Untersuchungen			
Transaminasenanstieg	Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut ^A , Anstieg von LDH ^A , Anstieg von Lipase ^A , Anstieg von Amylase ^A , Anstieg der GGT ^A	Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion ^A		Vaskuläres Pseudoaneurysma ^C	

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

B: Bei der Behandlung von 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)

Xarelto® 10 mg Filmtabletten



Hämostaseologe hinzugezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Beim Menschen wurde eine dosisabhängige Inhibition der Faktor Xa-Aktivität beobachtet. Die Prothrombinzeit (PT) wird von Rivaroxaban bei Verwendung von Neoplastin als Reagenz dosisabhängig und in enger Korrelation zur Plasmakonzentration ($r = 0,98$) beeinflusst. Andere Reagenzien können zu anderen Ergebnissen führen. Die Ablesung der PT muss in Sekunden erfolgen, da der INR Test (*International Normalized Ratio*) nur für Kumarine kalibriert und validiert ist, und nicht für andere 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

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 Hüftgelenkersatz und 2.531 mit totalem Kniegelenkersatz) 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 Wirksamkeitseffekt: alle TVT [venographisch nachgewiesen oder symptomatisch], nicht-tödliche LE, und Tod) und die Rate an schwerer VTE (wichtiger sekundärer Wirksamkeitseffekt: proximale TVT, nicht-tödliche LE und Tod durch VTE) signifikant reduziert (siehe Tabelle 3). 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.

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.

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,

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus dem Phase III Studienprogramm

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Studienpopulation	4.541 Patienten mit totalem Hüftgelenkersatz			2.509 Patienten mit totalem Hüftgelenkersatz			2.531 Patienten mit totalem Kniegelenkersatz		
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 %)	

Xarelto® 10 mg Filmtabletten

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 $\frac{2}{3}$ metabolisiert, wovon dann eine Hälfte über die Niere ausgeschieden wird und die andere Hälfte über die Fäzes. Das übrige $\frac{1}{3}$ 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 zirrhotischen Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) war die mittlere AUC von Rivaroxaban im Vergleich zu gesunden Probanden um das 2,3fache deutlich erhöht. Die AUC von freiem Rivaroxaban war um das 2,6fache erhöht. Die renale Elimination 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 Koagulo-

pathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen

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

Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist anzunehmen, dass Rivaroxaban nicht dialysierbar ist.

Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min ist 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) µg/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 µg/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.

Xarelto® 10 mg Filmtabletten



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 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
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Sammelpackungen, die 100 (10 Packungen zu je 10 × 1) Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/472/001–010, EU/1/08/472/022.

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 2013

10. STAND DER INFORMATION

05/2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt