

## **FACHINFORMATION**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Rivaroxaban Macleods 2,5 mg, Filmtabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Rivaroxaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 24,5 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette)

Hellgelbe, runde, bikonvexe, Filmtabletten mit der Prägung "J 7" auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

Tablettengröße etwa 6,1 mm ± 0,2 mm.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Rivaroxaban Macleods, 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).

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

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

Die Behandlung mit Rivaroxaban 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 Rivaroxaban Macleods 2,5 mg zweimal täglich einnehmen, sollten ebenfalls eine Tagesdosis von 75 - 100 mg ASS einnehmen.

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

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

- ACS, KHK/pAVK

*Gleichzeitige Anwendung mit einer Thrombozytenaggregationshemmung*

Bei Patienten mit einem akuten thrombotischen Ereignis oder einem vaskulären Eingriff und dem Bedarf einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung sollte die Fortsetzung der Behandlung mit Rivaroxaban Macleods 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 Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung wurden bei folgenden Patienten untersucht:

- Patienten mit kürzlich aufgetretenem ACS, in Kombination mit ASS plus Clopidogrel/Ticlopidin (siehe Abschnitt 4.1) und
- Patienten nach einer kürzlich erfolgten Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK, in Kombination mit ASS und ggf. kurzzeitiger Anwendung von Clopidogrel (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

*Versäumte Dosis*

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

*Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Rivaroxaban*

Wenn Patienten von VKAs auf Rivaroxaban umgestellt werden, könnten die *International Normalised Ratio* (INR) -Werte nach der Einnahme von Rivaroxaban fälschlicherweise erhöht sein.

Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Rivaroxaban nicht aussagekräftig und sollte deshalb nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Umstellung von Rivaroxaban auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)*

Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Rivaroxaban auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Rivaroxaban zu einer erhöhten INR beitragen kann.

Bei Patienten, die von Rivaroxaban 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 Rivaroxaban und VKA einnehmen, sollte die INR-Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergehenden Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Rivaroxaban erfolgen. Sobald Rivaroxaban Macleods 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 Rivaroxaban*

Bei Patienten, die momentan ein parenterales Antikoagulans verabreicht bekommen, ist das parenterale Antikoagulans abzusetzen. Mit Rivaroxaban 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 Rivaroxaban auf parenteral verabreichte Antikoagulanzen*

Die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans sollte zu dem Zeitpunkt verabreicht werden, an dem die nächste Rivaroxaban 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 Rivaroxaban Macleods 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*

Rivaroxaban Macleods 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 Rivaroxaban 2,5 mg Tabletten bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Anwendung von Rivaroxaban Macleods 2,5 mg Tabletten bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

#### Art der Anwendung

Rivaroxaban Macleods ist zum Einnehmen.

Die Tabletten können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

#### *Zerkleinern von Tabletten*

Falls Patienten nicht in der Lage sind, die Tabletten als Ganzes zu schlucken, können Rivaroxaban Macleods-Tabletten unmittelbar vor der Anwendung auch zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus gemischt und dann eingenommen werden.

Zerstoßene Tabletten können auch über eine Magensonde verabreicht werden (siehe Abschnitte 5.2 und 6.6).

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Akute, klinisch relevante Blutungen.

Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären 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 Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit den Plättchenhemmern ASS allein oder ASS plus Clopidogrel/Ticlopidin untersucht.

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

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

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

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

##### Blutungsrisiko

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

In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gingivale, gastrointestinale, urogenitale einschließlich ungewöhnlicher vaginaler oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Rivaroxaban häufiger beobachtet, wenn diese zusätzlich zur einfachen oder dualen plättchenhemmenden Therapie erfolgte. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung 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 Rivaroxaban 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 1,6-fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Rivaroxaban Macleods 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 Rivaroxaban Macleods 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 Rivaroxaban Macleods nicht empfohlen. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp und können daher die Plasmakonzentration von Rivaroxaban in einem klinisch relevanten Ausmaß erhöhen (im Mittel 2,6-fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

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

#### Weitere Risikofaktoren für Blutungen

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

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

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

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

#### Patienten mit Krebs

Bei Patienten mit maligner Erkrankung kann gleichzeitig ein erhöhtes Blutungs- und Thromboserisiko bestehen. Der individuelle Nutzen einer antithrombotischen Behandlung sollte bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung in Abhängigkeit von Tumorlokalisation, antineoplastischer Therapie und Stadium der Erkrankung gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Tumore im Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt wurden mit einem erhöhten Blutungsrisiko während einer Rivaroxaban-Therapie in Verbindung gebracht.

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

#### Patienten mit künstlichen Herzklappen

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

#### Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom

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

#### Patienten mit anamnestischem Schlaganfall und/oder TIA

##### Patienten mit ACS

Rivaroxaban Macleods 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 einemischämischen, nicht lakunären Schlaganfall im vergangenen Monat wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten nach einer kürzlich erfolgten Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte wurden nicht untersucht. Die Behandlung mit Rivaroxaban 2,5 mg sollte bei diesen Patienten unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung vermieden werden.

#### Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Bei der Anwendung von neuroaxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal/Epiduralpunktion können bei Patienten, die mit 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 neuroaxialen 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 Rivaroxaban 2,5 mg und Plättchenhemmern in diesen Situationen. Die Thrombozytenaggregationshemmer sollten entsprechend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation abgesetzt werden.

Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuronaler (epidural/spinal) Anästhesie oder Spinalpunktion verbunden ist, zu reduzieren, sollte

das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Die Anlage oder Entfernung eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sind am besten durchzuführen, wenn die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird (siehe Abschnitt 5.2). Der exakte Zeitpunkt, wann bei jedem Patienten eine möglichst geringe antikoagulatorische Wirkung erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt.

#### Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen

Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Rivaroxaban Macleods 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.

Rivaroxaban Macleods 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

Rivaroxaban Macleods enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren

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

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

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

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

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

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

#### 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 wiesen alle Tests (einschließlich PT, aPTT, Hemmung der Faktor Xa-Aktivität und ETP) nur die Wirkung von Rivaroxaban nach.

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

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Warfarin und Rivaroxaban beobachtet.

#### CYP3A4-Induktoren

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

#### Andere Begleittherapien

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

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

#### Laborparameter

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban 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 Rivaroxaban Macleods 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 Rivaroxaban bei stillenden Frauen sind nicht erwiesen. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass Rivaroxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Rivaroxaban Macleods 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**

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

| <b>Indikation</b>                                                                                                                                  | <b>Anzahl Patienten*</b> | <b>Tagesgesamtdosis</b>                                  | <b>Maximale Behandlungsdauer</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 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<br>Ab Tag 22: 20 mg<br>Nach mindestens | 21 Monate                        |

| Indikation                                                                                                                                          | Anzahl Patienten* | Tagesgesamtdosis                                                                                                                                     | Maximale Behandlungsdauer |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                     |                   | 6 Monaten:<br>10 mg oder 20 mg                                                                                                                       |                           |
| Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifgeborenen und Kindern unter 18 Jahren nach Einleitung einer Standardantikoagulation | 329               | Körpergewichtsabhängige Dosis für eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen, die 20 mg Rivaroxaban einmal täglich zur Behandlung von TVT erhalten | 12 Monate                 |
| Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern                                           | 7.750             | 20 mg                                                                                                                                                | 41 Monate                 |
| Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem ACS                                                                             | 10.225            | 5 mg bzw. 10 mg zusätzlich zu entweder ASS allein oder ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin                                                          | 31 Monate                 |
| Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit KHK/pAVK                                                                               | 18.244            | 5 mg zusätzlich zu ASS oder 10 mg allein                                                                                                             | 47 Monate                 |
|                                                                                                                                                     | 3.256**           | 5 mg zusätzlich zu ASS                                                                                                                               | 42 Monate                 |

\* Patienten, die mit mindestens einer Dosis Rivaroxaban behandelt wurden

\*\* Aus der VOYAGER PAD-Studie

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

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

| Indikation                                                                                                                                          | Blutung jeglicher Art | Anämie             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben                        | 6,8% der Patienten    | 5,9% der Patienten |
| Prophylaxe von VTE bei Patienten mit einer akuten internistischen Erkrankung                                                                        | 12,6% der Patienten   | 2,1% der Patienten |
| Behandlung von TVT, LE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven                                                                                         | 23% der Patienten     | 1,6% der Patienten |
| Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifgeborenen und Kindern unter 18 Jahren nach Einleitung einer Standardantikoagulation | 39,5% der Patienten   | 4,6% der Patienten |

|                                                                                                           |                                          |                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern | 28 pro 100 Patientenjahre                | 2,5 pro 100 Patientenjahre                  |
| Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem ACS                                   | 22 pro 100 Patientenjahre                | 1,4 pro 100 Patientenjahre                  |
| Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit KHK/pAVK                                     | 6,7 pro 100 Patientenjahre               | 0,15 pro 100 Patientenjahre**               |
|                                                                                                           | 8,38 pro 100 Patientenjahre <sup>#</sup> | 0,74 pro 100 Patientenjahre*** <sup>#</sup> |

\* Bei allen Rivaroxaban-Studien wurden sämtliche Blutungsereignisse gesammelt, berichtet und adjudiziert.

\*\* In der COMPASS-Studie wurde eine geringe Anämie-Inzidenz beobachtet, da ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt wurde.

\*\*\* Es wurde ein selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt.

# Aus der VOYAGER PAD-Studie

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der von erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichteten Nebenwirkungen mit Rivaroxaban 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 erwachsenen Patienten in den Phase-III-Studien oder bei Anwendung nach der Markteinführung\* sowie bei pädiatrischen Patienten in zwei Phase-II-Studien und zwei Phase-III-Studien berichtet wurden**

| Häufig                                              | Gelegentlich                                                                       | Selten | Sehr selten                                                       | Nicht bekannt |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                                                                                    |        |                                                                   |               |
| Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter)     | Thrombozytose (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl) <sup>A</sup> , Thrombozytopenie |        |                                                                   |               |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                |                                                                                    |        |                                                                   |               |
|                                                     | Allergische Reaktion, allergische Dermatitis, Angioödem und allergisches Ödem      |        | Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock |               |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>               |                                                                                    |        |                                                                   |               |
| Schwindel, Kopfschmerzen                            | Zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope                                    |        |                                                                   |               |
| <b>Augenerkrankungen</b>                            |                                                                                    |        |                                                                   |               |

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

| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                                                                                                                                     |                                                                                                   |                                         |  |                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie <sup>B</sup> ), Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-Anstieg im Blut, Harnstoff-Anstieg im Blut) |                                                                                                   |                                         |  | Nierenversagen/ akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion, ausgelöst durch eine Blutung, Antikoagulations-assoziierte Nephropathie |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                                                                                                             |                                                                                                   |                                         |  |                                                                                                                                              |
| Fieber <sup>A</sup> , periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie)                                                                            | Sich unwohl fühlen (inkl. Unpässlichkeit)                                                         | Lokale Ödeme <sup>A</sup>               |  |                                                                                                                                              |
| <b>Untersuchungen</b>                                                                                                                                                           |                                                                                                   |                                         |  |                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                 | Anstieg von LDH <sup>A</sup> , Anstieg von Lipase <sup>A</sup> , Anstieg von Amylase <sup>A</sup> |                                         |  |                                                                                                                                              |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                                                                                                       |                                                                                                   |                                         |  |                                                                                                                                              |
| Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion <sup>A</sup>                                                            |                                                                                                   | Vaskuläres Pseudoaneurysma <sup>C</sup> |  |                                                                                                                                              |

- A: Beobachtet bei der Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben
- B: Bei der Behandlung der TVT, LE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven sehr häufig bei Frauen < 55 Jahre beobachtet
- C: Gelegentlich beobachtet bei der Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem ACS (nach perkutaner Koronarintervention)
- \* In ausgewählten Phase-III-Studien wurde ein vorab festgelegter selektiver Ansatz zur Erfassung unerwünschter Ereignisse angewandt. Nach Analyse dieser Studien wurden keine Zunahme der Inzidenz von Nebenwirkungen und keine neue Nebenwirkung festgestellt.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkungsweise kann die Anwendung von Rivaroxaban 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 okkultur Blutungen und zur Bestimmung der klinischen Bedeutung offenkundiger Blutungen von Nutzen sein, wenn dieses für angemessen gehalten wird.

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

Bekannte Komplikationen infolge schwerer Blutungen, wie ein Kompartmentsyndrom und Nierenversagen aufgrund einer Hypoperfusion sowie eine Antikoagulanzen-assoziierte Nephropathie, wurden unter Rivaroxaban 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In seltenen Fällen wurde über Überdosierungen von bis zu 1.960 mg berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig auf Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt „Maßnahmen bei Blutungen“). Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supratherapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet. Ein spezifisches, neutralisierendes Arzneimittel (Andexanet alfa) zur Antagonisierung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban ist verfügbar (siehe Fachinformation von Andexanet alfa).

Um die Resorption von Rivaroxaban bei Überdosierung zu vermindern, kann der Einsatz von Aktivkohle in Betracht gezogen werden.

#### Maßnahmen bei Blutungen

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

Wenn eine Blutung durch die o.g. Maßnahmen nicht beherrscht werden kann, sollte eines der folgenden Prozedere erwogen werden: entweder die Gabe eines spezifischen, die Wirkung von Faktor-Xa-Inhibitoren neutralisierenden Arzneimittels (Andexanet alfa), welches die pharmakodynamische Wirkung von Rivaroxaban antagonisiert; alternativ die Gabe eines

spezifischen Prokoagulans, wie z.B. ein Prothrombin Komplex Konzentrat (PPSB), ein aktiviertes Prothrombin Komplex Konzentrat (aPCC) oder ein rekombinanter Faktor VIIa (r-FVIIa). Zurzeit liegen jedoch nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung dieser Arzneimittel bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten vor. Die Empfehlung beruht ebenso auf begrenzten präklinischen Daten. Eine erneute Gabe von rekombinantem Faktor VIIa sollte in Abhängigkeit der Besserung der Blutung erwogen und titriert werden. Zur Behandlung schwerer Blutungen sollte - wenn verfügbar- ein Hämostaseologe hinzugezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Beim Menschen wurde eine dosisabhängige Inhibition der Faktor Xa-Aktivität beobachtet. Die Prothrombinzeit (PT) wird von Rivaroxaban bei Verwendung von Neoplastin als Reagenz dosisabhängig und in enger Korrelation zur Plasmakonzentration ( $r = 0,98$ ) beeinflusst. Andere Reagenzien können zu anderen Ergebnissen führen. Die Ablesung der PT muss in Sekunden erfolgen, da der INR Test nur für Kumarine kalibriert und validiert ist, und nicht für andere 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 Rivaroxaban wurde geplant, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei der Prophylaxe kardiovaskulärer (KV) Mortalität, Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem ACS (ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt [STEMI], Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt [NSTEMI] oder instabiler Angina [IA]) zu zeigen. In der pivotalen doppelblinden ATLAS ACS 2 TIMI 51-Studie wurden 15.526 Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer von drei Behandlungsgruppen randomisiert zugeteilt: Rivaroxaban 2,5 mg oral zweimal täglich, 5 mg oral zweimal täglich oder Placebo zweimal täglich zusätzlich verabreicht zu ASS allein oder zu ASS plus einem Thienopyridin (Clopidogrel oder Ticlopidin). Patienten mit einem ACS, die jünger als 55 Jahre waren, hatten zusätzlich entweder Diabetes mellitus oder einen vorangegangenen Myokardinfarkt. Die mittlere Behandlungszeit lag bei 13 Monaten, insgesamt betrug die Behandlungsdauer bis nahezu 3 Jahre. 93,2 % der Patienten erhielten gleichzeitig ASS zusammen mit einer Thienopyridin-Behandlung und 6,8 % erhielten nur ASS. Von den Patienten, die eine duale plättchenhemmende Therapie erhielten, bekamen 98,8 % Clopidogrel, 0,9 % bekamen Ticlopidin und 0,3 % bekamen Prasugrel. Die Patienten erhielten die erste Dosis Rivaroxaban frühestens 24 Stunden und bis zu 7 Tage (im Mittel 4,7 Tage) nach Einweisung in ein Krankenhaus, jedoch so schnell wie möglich nach Stabilisierung des ACS-Ereignisses, einschließlich Revaskularisationsmaßnahmen, und zu dem Zeitpunkt, an dem eine Therapie mit parenteral verabreichten 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 Rivaroxaban signifikant den primären kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität, MI oder Schlaganfall. Der Nutzen war hauptsächlich auf eine Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Myokardinfarkt-Rate zurückzuführen und ergab sich früh mit einem konstanten Effekt über die gesamte Behandlungszeit (siehe Tabelle 4 und Abbildung 1). Auch der erste sekundäre Endpunkt (Gesamtmortalität, MI oder Schlaganfall) wurde signifikant verringert. Eine zusätzliche, retrospektive Analyse zeigte eine nominelle signifikante Reduktion der Inzidenz von Stentthrombosen im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4). Die Inzidenzraten für den primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen nach der TIMI-Definition, die nicht im Zusammenhang mit einer Bypass-Operation stehen) waren bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten höher als bei Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 6). Allerdings waren die Inzidenzraten zwischen Rivaroxaban und Placebo ausgewogen im Hinblick auf Blutungsereignisse mit Todesfolge, einer mit intravenös verabreichten inotropen Arzneimitteln behandelten Hypotonie und operativen Eingriffen zur Behandlung anhaltender Blutungen.

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

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

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

| Studienpopulation | Patienten mit kürzlich aufgetretenem akuten |
|-------------------|---------------------------------------------|
|-------------------|---------------------------------------------|

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

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

| <b>Studienpopulation</b> | <b>Patienten mit kürzlich aufgetretenem akuten</b> |
|--------------------------|----------------------------------------------------|
|--------------------------|----------------------------------------------------|

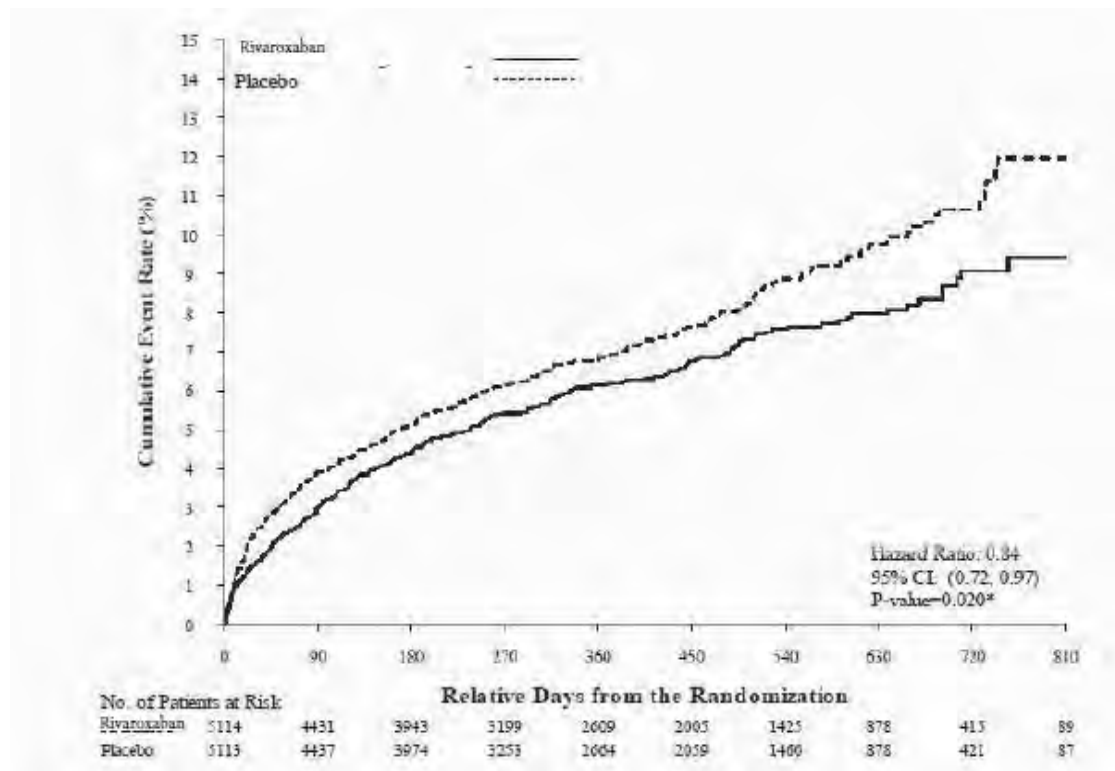
|                                                                                                         | <b>Koronarsyndrom <sup>a)</sup></b>                                                                                |                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Behandlungsdosis</b>                                                                                 | <b>Rivaroxaban 2,5 mg, zweimal täglich,<br/>N= 5.115<br/>n (%)<br/>Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert <sup>b)</sup></b> | <b>Placebo<br/>N= 5.125<br/>n (%)</b> |
| Schwere Blutungen nach der TIMI-Definition, die nicht im Zusammenhang mit einer Bypass-Operation stehen | 65 (1,3 %)<br>3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*                                                                       | 19 (0,4 %)                            |
| Blutungsereignisse mit Todesfolge                                                                       | 6 (0,1 %)<br>0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450                                                                           | 9 (0,2 %)                             |
| Symptomatische intrakranielle Blutung                                                                   | 14 (0,3 %)<br>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 Rivaroxaban zur Verhinderung kardiovaskulärer (KV) Ereignisse mit dem kombinierten Endpunkt aus KV-Mortalität, MI und Schlaganfall bei Patienten mit KHK oder symptomatischer pAVK mit einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse nachgewiesen. Patienten wurden über einen medianen Zeitraum von 23 Monaten (Maximum: 3,9 Jahre) nachbeobachtet.

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

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

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

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.

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

Bezüglich des primären Sicherheitsendpunktes (schwere Blutungsereignisse, modifiziert nach ISTH) war bei den mit Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich behandelten Patienten, die zusätzlich ASS 100 mg einmal täglich erhielten, ein signifikanter Anstieg zu beobachten, im Vergleich zu Patienten, die ASS 100 mg erhielten (siehe Tabelle 8).

Beim primären Wirksamkeitsendpunkt lag der beobachtete Nutzen von Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich plus ASS 100 mg einmal täglich im Vergleich zu ASS 100 mg einmal täglich bei einer HR=0,89 (95 %-KI: 0,7-1,1) bei Patienten  $\geq 75$  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  $\geq 75$  Jahren (5,2 % vs. 2,5 %) und einer HR=1,53 (95 %-KI: 1,2-1,9) bei Patienten < 75 Jahren (2,6 % vs. 1,7 %) beobachtet.

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

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

| Studien-population                  | Patienten mit KHK/pAVK <sup>a)</sup>                                 |        |                            |        |                   |                      |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------|--------|-------------------|----------------------|
| Behandlungs-dosis                   | Rivaroxaban 2,5 mg bid in Kombination mit ASS 100 mg od<br>N = 9.152 |        | ASS 100 mg od<br>N = 9.126 |        |                   |                      |
|                                     | Patienten mit Ereignissen                                            | KM %   | Patienten mit Ereignissen  | KM %   | HR (95 %-KI)      | p-Wert <sup>b)</sup> |
| Schlaganfall, MI oder KV-Mortalität | 379 (4,1 %)                                                          | 5,20 % | 496 (5,4 %)                | 7,17 % | 0,76 (0,66; 0,86) | p = 0,00004*         |
| – Schlaganfall                      | 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          |
| Gesamt mortalität                   | 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

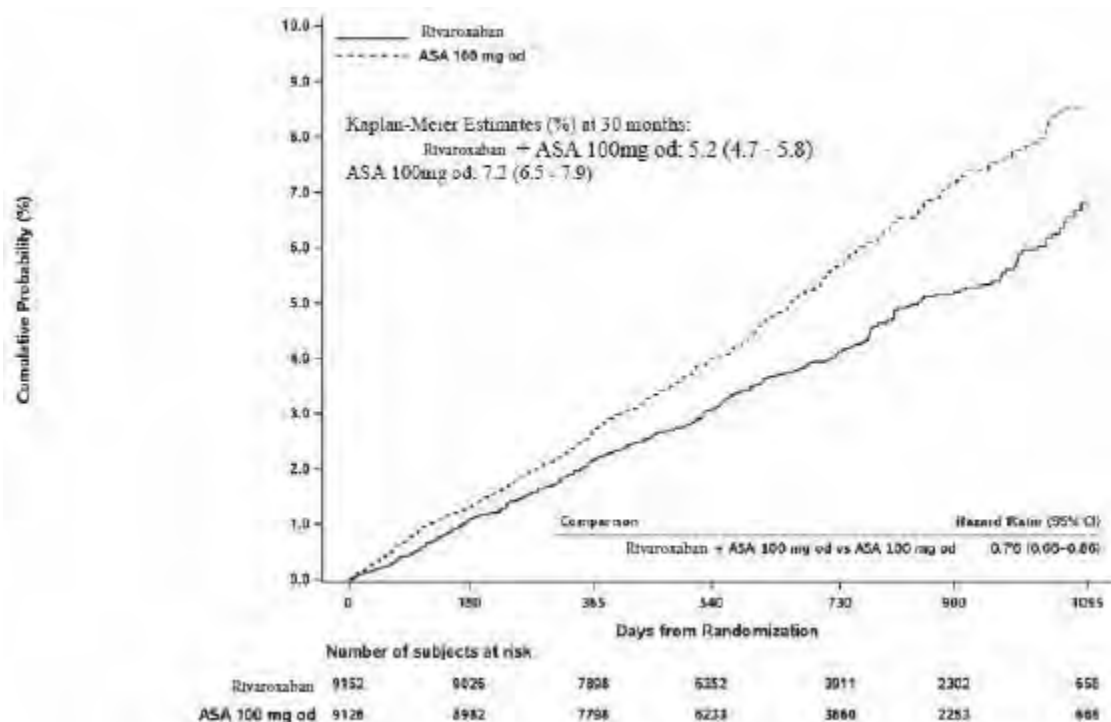
**Tabelle 8: Ergebnisse zur Sicherheit aus der Phase-III-Studie COMPASS**

| Studienpopulation                                | Patienten mit KHK/pAVK <sup>a)</sup>                                                    |                                              |                                                    |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Behandlungsdosis                                 | Rivaroxaban 2,5 mg bid in Kombination mit ASS 100 mg od,<br>N=9152<br>n (Kum. Risiko %) | ASS 100 mg od<br>N=9126<br>n (Kum. Risiko %) | Hazard Ratio (95 % KI)<br><br>p-Wert <sup>b)</sup> |
| Schwere Blutungen, modifiziert nach ISTH         | 288 (3,9%)                                                                              | 170 (2,5%)                                   | 1,70 (1,40; 2,05)<br>p < 0,00001                   |
| – Blutungsereignisse mit Todesfolge              | 15 (0,2%)                                                                               | 10 (0,2%)                                    | 1,49 (0,67; 3,33)<br>p = 0,32164                   |
| – Symptomatische Blutungen in kritischen Organen | 63 (0,9%)                                                                               | 49 (0,7%)                                    | 1,28 (0,88; 1,86)<br>p = 0,19679                   |

|                                                                                                                                              |            |            |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----------------------------------|
| (ohne Todesfolge)                                                                                                                            |            |            |                                  |
| – 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)<br>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)<br>p < 0,00001 |
| – Mit Übernachtung                                                                                                                           | 172 (2,3%) | 90 (1,3%)  | 1,91 (1,48; 2,46)<br>p < 0,00001 |
| – Ohne Übernachtung                                                                                                                          | 36 (0,5%)  | 21 (0,3%)  | 1,70 (0,99; 2,92)<br>p = 0,04983 |
| Schwere gastrointestinale Blutungen                                                                                                          | 140 (2,0%) | 65 (1,1%)  | 2,15 (1,60; 2,89)<br>p < 0,00001 |
| Schwere intrakranielle Blutungen                                                                                                             | 28 (0,4%)  | 24 (0,3%)  | 1,16 (0,67; 2,00)<br>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**



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

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

In der pivotalen, doppelblinden Phase-III-Studie **VOYAGER PAD** wurden 6.564 Patienten nach einer kürzlich erfolgten erfolgreichen Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten (chirurgisches oder endovaskuläres Verfahren einschließlich Hybrideingriffen) aufgrund einer symptomatischen pAVK im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Gruppen mit antithrombotischer Behandlung randomisiert: Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit ASS 100 mg einmal täglich oder ASS 100 mg einmal täglich. Die Patienten durften zusätzlich eine Standarddosis Clopidogrel einmal täglich über bis zu 6 Monate erhalten. Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban plus ASS bei der Prophylaxe von Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall, kardiovaskulärer Mortalität, akuter Extremitätenischämie oder Majoramputation vaskulärer Ätiologie bei Patienten nach kürzlich erfolgter erfolgreicher Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK. Es wurden Patienten  $\geq 50$  Jahre mit dokumentierter mittlerer bis schwerer symptomatischer atherosklerotischer pAVK der unteren Extremitäten anhand einer Kombination der folgenden Merkmale eingeschlossen: klinisch (d. h. Funktionseinschränkungen), anatomisch (d. h. bildlicher Nachweis einer pAVK distal der äußeren Beckenarterie) und hämodynamisch (Knöchel-Arm-Index [ABI]  $\leq 0,80$  oder Zehen-Arm-Index [TBI]  $\leq 0,60$  bei Patienten ohne vorheriger Extremitätenvaskularisation oder ABI  $\leq 0,85$  bzw. TBI  $\leq 0,65$  bei Patienten mit vorheriger Extremitätenvaskularisation). Patienten, die eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für  $> 6$  Monate, zusätzlich eine andere Thrombozytenaggregationshemmung als ASS und Clopidogrel oder orale Antikoagulanzen benötigten, sowie Patienten mit einer Vorgeschichte von intrakranieller Blutung, Schlaganfall oder TIA und Patienten mit einer eGFR  $< 15$  ml/min wurden ausgeschlossen. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 24 Monate und die maximale Nachbeobachtungsdauer 4,1 Jahre. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten betrug 67 Jahre, und 17 % der Patientenpopulation war  $> 75$  Jahre alt. Die mediane Zeit von der Index-Revaskularisationsmaßnahme bis zum Start der Prüftherapie lag in der Gesamtpopulation bei 5 Tagen (6 Tage nach chirurgischer und 4 Tage nach endovaskulärer Revaskularisation einschließlich Hybrideingriffen). Insgesamt 53,0 % der Patienten erhielten eine kurzzeitige Hintergrundtherapie mit Clopidogrel über eine mediane Dauer von 31 Tagen. Laut

Studienprotokoll konnte die Prüftherapie so früh wie möglich jedoch nicht später als 10 Tage nach einer erfolgreichen qualifizierenden Revaskularisationsmaßnahme und nach Einsetzen der Hämostase aufgenommen werden.

Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit ASS 100 mg einmal täglich war im Vergleich zu ASS allein bei der Reduktion des primären kombinierten Endpunkts aus Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall, kardiovaskulärer Mortalität, akuter Extremitätenischämie und Majoramputation vaskulärer Ätiologie überlegen (siehe Tabelle 9). Der primäre Sicherheitsendpunkt von schweren Blutungen nach der TIMI-Definition war bei Patienten, die mit Rivaroxaban und ASS behandelt wurden, erhöht, ohne dass es zu einem Anstieg tödlicher oder intrakranieller Blutungen kam (siehe Tabelle 10).

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden in einer vorab festgelegten, hierarchischen Reihenfolge getestet (siehe Tabelle 9).

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

| <b>Studienpopulation</b>                                                                                       | <b>Patienten nach kürzlich erfolgter Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK <sup>a)</sup></b> |                                                                          |                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Behandlungsdosis</b>                                                                                        | <b>Rivaroxaban 2,5mg bid in Kombination mit ASS 100 mg od<br/>N = 3,286<br/>n(Kum.Risiko %) <sup>c)</sup></b>                                  | <b>ASS 100mg od<br/><br/>N = 3,278<br/>n(Kum.Risiko %) <sup>c)</sup></b> | <b>Hazard Ratio (95% KI) <sup>d)</sup></b>           |
| <b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt <sup>b)</sup></b>                                                             | <b>508(15,5%)</b>                                                                                                                              | <b>584(17,8%)</b>                                                        | <b>0,85(0,76;0,96)<br/>p = 0,0043 <sup>e)*</sup></b> |
| – MI                                                                                                           | 131(4,0%)                                                                                                                                      | 148(4,5%)                                                                | 0,88(0,70;1,12)                                      |
| – Ischämischer Schlaganfall                                                                                    | 71(2,2%)                                                                                                                                       | 82(2,5%)                                                                 | 0,87(0,63;1,19)                                      |
| – KV-Mortalität                                                                                                | 199(6,1%)                                                                                                                                      | 174(5,3%)                                                                | 1,14(0,93;1,40)                                      |
| – Akute Extremitätenischämie <sup>f)</sup>                                                                     | 155(4,7%)                                                                                                                                      | 227(6,9%)                                                                | 0,67(0,55;0,82)                                      |
| – Majoramputation vaskulärer Ätiologie                                                                         | 103(3,1%)                                                                                                                                      | 115(3,5%)                                                                | 0,89(0,68;1,16)                                      |
| <b>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt</b>                                                                         |                                                                                                                                                |                                                                          |                                                      |
| Ungeplante Index-Extremitätenrevaskularisation aufgrund rezidivierender Extremitätenischämie                   | 584(17,8%)                                                                                                                                     | 655(20,0%)                                                               | 0,88(0,79;0,99)<br>p = 0,0140 <sup>e)*</sup>         |
| Krankenhauseinweisung aus koronarer oder peripherer thrombotischer Ursache (die unteren Gliedmaßen betreffend) | 262(8,0%)                                                                                                                                      | 356(10,9%)                                                               | 0,72(0,62;0,85)<br>p < 0,0001 <sup>e)*</sup>         |
| Tod jeglicher Ursache                                                                                          | 321(9,8%)                                                                                                                                      | 297(9,1%)                                                                | 1,08(0,92;1,27)                                      |
| VTE-Ereignisse                                                                                                 | 25(0,8%)                                                                                                                                       | 41(1,3%)                                                                 | 0,61(0,37;1,00)                                      |

a) Intent-to-Treat-Datensatz, Primäranalysen, adjudiziert vom ICAC

b) Kombination aus MI, ischämischem Schlaganfall, kardiovaskulärer Mortalität (kardiovaskuläre Mortalität und Tod unbekannter Ursache), akuter Extremitätenischämie und Majoramputation vaskulärer Ätiologie

- c) Es wird nur das erste Auftreten des betrachteten Endpunktereignisses aus dem Datenumfang eines Patienten berücksichtigt.
- d) HR (95%-KI) gemäß Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Art des Eingriffs und Anwendung von Clopidogrel mit Behandlung als einziger Kovariate
- e) Einseitiger p-Wert gemäß Log-Rank-Test, stratifiziert nach Art des Eingriffs und Anwendung von Clopidogrel mit Behandlung als Faktor
- f) Akute Extremitätenischämie ist definiert als plötzliche signifikante Verschlechterung der Extremitätendurchblutung, entweder mit neuem Pulsdefizit oder Behandlungsbedarf (d. h. Thrombolyse, Thrombektomie oder dringende Revaskularisation) und daraus folgendem stationären Aufenthalt.
- \* Die Reduktion des Wirksamkeitsendpunkts war statistisch überlegen.
- bid: zweimal täglich; od: einmal täglich; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; KV: kardiovaskulär; ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee, Unabhängiger klinischer Gutachterausschuss

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

| Studienpopulation                                                                             | Patienten nach kürzlich erfolgter Revaskularisationsmaßnahme der unteren Extremitäten aufgrund einer symptomatischen pAVK <sup>a)</sup> |                                                     |                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Behandlungsdosis                                                                              | Rivaroxaban 2,5 mg bid in Kombination mit ASS 100 mg od N=3,256 n(Kum.Risiko %) <sup>b)</sup>                                           | ASS 100 mg od N=3,248 n(Kum.Risiko %) <sup>b)</sup> | Hazard Ratio (95% KI) <sup>c)</sup><br><br>p-Wert <sup>d)</sup> |
| Schwere Blutungen nach der TIMI-Definition (mit/ohne Zusammenhang mit einer Bypass-Operation) | 62(1,9%)                                                                                                                                | 44(1,4%)                                            | 1,43(0,97;2,10)<br>p= 0,0695                                    |
| – Blutung mit Todesfolge                                                                      | 6 (0,2%)                                                                                                                                | 6 (0,2%)                                            | 1,02(0,33;3,15)                                                 |
| – Intrakranielle Blutung                                                                      | 13(0,4%)                                                                                                                                | 17(0,5%)                                            | 0,78(0,38;1,61)                                                 |
| – Sichtbare Blutung mit Abfall von Hb $\geq$ 5 g/dl bzw. Hkt. $\geq$ 15 %                     | 46(1,4%)                                                                                                                                | 24(0,7%)                                            | 1,94(1,18;3,17)                                                 |
| Schwere Blutung nach ISTH                                                                     | 140(4,3%)                                                                                                                               | 100(3,1%)                                           | 1,42(1,10;1,84)<br>p= 0,0068                                    |
| – Blutung mit Todesfolge                                                                      | 6 (0,2%)                                                                                                                                | 8 (0,2%)                                            | 0,76(0,26;2,19)                                                 |
| – Blutung in kritischen Organen ohne Todesfolge                                               | 29(0,9%)                                                                                                                                | 26(0,8%)                                            | 1,14(0,67;1,93)                                                 |
| Klinisch relevante nicht schwere Blutung nach ISTH                                            | 246(7,6%)                                                                                                                               | 139(4,3%)                                           | 1,81(1,47;2,23)                                                 |

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

#### KHK und Herzinsuffizienz

In die **COMMANDER HF** Studie wurden 5.022 Patienten mit Herzinsuffizienz und signifikanter koronarer Herzerkrankung (KHK) im Anschluss an einen stationären Aufenthalt aufgrund

dekompensierter Herzinsuffizienz eingeschlossen und in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert: Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich (N=2.507) oder Placebo (N=2.515). Die Gesamtdauer der Behandlung betrug im Median 504 Tage. Die Patienten mussten seit mindestens 3 Monaten eine symptomatische Herzinsuffizienz haben, und im Jahr vor dem Studieneinschluss musste die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bei  $\leq 40$  % liegen. Der Median der Ejektionsfraktion lag zu Beginn bei 34 % (IQR: 28 %-38 %) und 53 % der Patienten waren in NYHA-Stadien III oder IV klassifiziert.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse (kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe, die Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich einnahm, und der Placebogruppe mit einer HR=0,94 (95 %-KI 0,84 – 1,05); p=0,270. Es wurde kein Unterschied in der Anzahl der Ereignisse Tod jeglicher Ursache zwischen der Rivaroxabangruppe und der Placebogruppe beobachtet (Ereignisrate pro 100 Patientenjahre: 11,41 vs. 11,63; HR=0,98; 95 %-KI 0,87 – 1,10; p=0,743). Die Ereignisraten für MI pro 100 Patientenjahre (Rivaroxaban vs. Placebo) waren 2,08 vs. 2,52 (HR=0,83; 95 %-KI: 0,63 – 1,08; p=0,165) und für Schlaganfall waren die Ereignisraten pro 100 Patientenjahre 1,08 vs. 1,62 (HR=0,66; 95 %-KI: 0,47 – 0,95; p=0,023). Der primäre Sicherheitsendpunkt (kombinierter Endpunkt aus tödlichen Blutungen oder Blutungen in kritische Bereiche mit der Gefahr dauerhafter Schädigung) trat in der Gruppe, die mit Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich behandelt wurde, bei 18 Patienten (0,7 %) und in der Placebogruppe bei 23 Patienten (0,9 %) auf (HR=0,80; 95 %-KI: 0,43 – 1,49; p=0,484). In der Rivaroxabangruppe wurde verglichen mit Placebo ein statistisch signifikanter Anstieg der schweren Blutungen nach ISTH beobachtet (Ereignisrate pro 100 Patientenjahre: 2,04 vs. 1,21; HR=1,68; 95 %-KI: 1,18 – 2,39; p=0,003).

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Herzinsuffizienz waren die Behandlungseffekte in der Subgruppe der COMPASS-Studie mit denen der gesamten Studienpopulation vergleichbar (siehe Abschnitt KHK/pAVK).

#### Dreifach positive Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom und hohem Risiko

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

#### Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Rivaroxaban wird schnell resorbiert. Die maximale Konzentration ( $C_{\max}$ ) wird 2 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht.

Rivaroxaban wird nahezu vollständig oral resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit der 2,5 mg und 10 mg Tablettenwirkstärke ist, unabhängig davon, ob im Nüchternzustand oder nach einer Mahlzeit eingenommen, hoch (80 - 100 %). Die Einnahme von Nahrung beeinflusst die AUC oder  $C_{\max}$  von Rivaroxaban weder bei der 2,5 mg noch der 10 mg Dosis. Die Rivaroxaban 2,5 mg und 10 mg Tabletten können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

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

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

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

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

### Verteilung

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

### Biotransformation und Elimination

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

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

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

### Besondere Patientengruppen

#### Geschlecht

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

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Unterschiedliche Gewichtskategorien*

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

#### *Unterschiede in der ethnischen Zugehörigkeit*

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

#### *Leberfunktionsstörungen*

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

Die Inhibition der Faktor Xa-Aktivität bei Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung war im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 2,6 erhöht. Die Verlängerung der PT nahm in ähnlicher Weise um den Faktor 2,1 zu. Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung reagierten empfindlicher auf die Gabe von Rivaroxaban, was in einem steileren Anstieg im PK/PD Verhältnis zwischen Plasmakonzentration und PT resultiert.

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

#### *Nierenfunktionsstörungen*

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

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

Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Pharmakokinetische Daten bei Patienten

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

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

#### Kinder und Jugendliche

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zu akuter Toxizität, Phototoxizität, Genotoxizität, kanzerogenem Potential und juveniler Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe beobachteten Auswirkungen waren hauptsächlich auf eine gesteigerte pharmakodynamische Aktivität von Rivaroxaban zurückzuführen. Bei Ratten wurden bei klinisch relevanten Expositionsraten erhöhte IgG und IgA Plasmakonzentrationen gesehen.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Lactose-Monohydrat

Croscarmellose-Natrium (E468)

Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)

Hypromellose (E464)

Natriumdodecylsulfat (E487)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b)  
Dichlormethan  
Isopropyl-Alkohol

Filmüberzug

Hypromellose  
Macrogol 6000  
Macrogol 400  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

Zerstoßene Tabletten

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

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium-PVC/PE/PVdC-Blisterpackung. Kartons mit 14, 28, 30, 56 und 196 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

Zerkleinern von Tabletten

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Macleods Pharma España S.L.U.  
World Trade Center Barcelona  
Moll de Barcelona, s/n,  
08039 Barcelona, Spanien

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

7007267.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

04/2025

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig