

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivaroxaban AXiromed 10 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Rivaroxaban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 49,425 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Rivaroxaban AXiromed 10 mg Filmtabletten sind runde, bikonvexe, rosa Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 6 mm. Sie haben eine glatte Seite; auf der anderen Seite sind sie mit „10“ gekennzeichnet.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

*Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen*

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Rivaroxaban, einmal täglich eingenommen. Die erste Gabe sollte 6 bis 10 Stunden nach der Operation erfolgen, nachdem die Hämostase eingesetzt hat.

Die Dauer der Behandlung hängt vom individuellen venösen thromboembolischen Risiko des Patienten ab, das durch die Art der orthopädischen Operation bestimmt wird.

- Bei Patienten nach einer größeren Hüftoperation wird eine Behandlungsdauer von 5 Wochen empfohlen.
- Bei Patienten nach einer größeren Knieoperation wird eine Behandlungsdauer von 2 Wochen empfohlen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei Patienten, die wegen TVT, LE sowie zur Prophylaxe von deren Rezidiven behandelt werden, sollte die VKA-Behandlung beendet und die Rivaroxaban AXiomed-Therapie begonnen werden, sobald die INR  $\leq 2,5$  ist.

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

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

Es besteht die Möglichkeit einer nicht angemessenen Antikoagulation während der Umstellung von Rivaroxaban AXiomed auf VKA. Eine kontinuierlich angemessene Antikoagulation muss während jeder Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans sichergestellt sein. Es muss beachtet werden, dass Rivaroxaban AXiomed zu einer erhöhten INR beitragen kann. Bei Patienten, die von Rivaroxaban AXiomed 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 AXiomed und VKA einnehmen, sollte die INR-Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergehenden Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Rivaroxaban AXiomed erfolgen. Sobald Rivaroxaban AXiomed 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 AXiomed*

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

Die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans sollte zu dem Zeitpunkt verabreicht werden, an dem die nächste Rivaroxaban AXiomed 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 AXiomed bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

##### Leberfunktionsstörungen

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

#### Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

#### Körpergewicht

Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

#### Geschlecht

Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2)

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Art der Anwendung

Rivaroxaban ist AXiomed 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 AXiomed-Tabletten unmittelbar vor der Anwendung auch zerstoßen und mit Wasser oder Apfelmus gemischt und dann eingenommen werden.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Akute, klinisch relevante Blutungen.

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

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

##### Blutungsrisiko

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

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

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

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

##### Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kann der Rivaroxaban Plasmaspiegel signifikant erhöht sein (im Mittel 1,6-fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Rivaroxaban AXiromed 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 AXiromed 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 AXiromed nicht empfohlen. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp und können daher die Plasmakonzentration von Rivaroxaban in einem klinisch relevanten Ausmaß erhöhen (im Mittel 2,6-fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln wie nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSARs), Acetylsalicylsäure (ASS) und Thrombozytenaggregationshemmern oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) behandelt werden. Bei Patienten mit dem Risiko

einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine angemessene prophylaktische Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Weitere Risikofaktoren für Blutungen

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

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

#### Patienten mit Krebs

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

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

#### Patienten mit künstlichen Herzklappen

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

#### Operationen nach Hüftfraktur

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

#### Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen

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

#### Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Bei der Anwendung von neuroaxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal/Epiduralpunktion können bei Patienten, die mit Antikoagulanzen zur Prävention thromboembolischer Komplikationen behandelt werden, epidurale oder spinale Hämatomate, 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.

Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuronaler (epidural/spinal) Anästhesie oder Spinalpunktion verbunden ist, zu reduzieren, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Die Anlage oder Entfernung eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sind am besten durchzuführen, wenn die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird (siehe Abschnitt 5.2). Ein Epiduralkatheter sollte frühestens 18 Stunden nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban entfernt werden. Die nächste Einnahme von Rivaroxaban sollte frühestens 6 Stunden nach Entfernung des Katheters erfolgen.

Nach einer traumatischen Punktion ist die nächste Gabe von Rivaroxaban um 24 Stunden zu verschieben.

#### Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen mit Ausnahme von elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen

Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Rivaroxaban AXiomed 10 mg mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden, falls dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann. Falls der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Notwendigkeit des Eingriffs abgewogen werden.

Rivaroxaban AXiomed sollte nach dem invasiven Verfahren oder der chirurgischen Intervention sobald wie möglich wieder eingenommen werden, falls die klinische Situation dies erlaubt und eine nach Beurteilung des behandelnden Arztes angemessene Hämostase eingesetzt hat (siehe Abschnitt 5.2).

#### Ältere Patienten

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

#### Dermatologische Reaktionen

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

#### Informationen über sonstige Bestandteile

Rivaroxaban AXiomed 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 (23 mg) Natrium 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 AXiomed 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 AXiomed selbst hat weder eine inhibierende noch induzierende Wirkung auf relevante CYP-Isoenzyme, wie z.B. CYP3A4. Es wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

## Laborparameter

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

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

### Schwangerschaft

Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban AXiomed 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 AXiomed 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 AXiromed bei stillenden Frauen sind nicht erwiesen. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass Rivaroxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Rivaroxaban AXiromed 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 AXiromed 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 von TVT, LE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven                                                                                         | 6.790                    | Tag 1 - 21: 30 mg<br>Ab Tag 22: 20 mg<br>Nach mindestens 6 Monaten: 10 mg oder 20 mg                                                                 | 21 Monate                        |
| Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifgeborenen und Kindern unter 18 Jahren nach Einleitung einer Standardantikoagulation | 329                      | Körpergewichtsabhängige Dosis für eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen, die 20 mg Rivaroxaban einmal täglich zur Behandlung von TVT erhalten | 12 Monate                        |
| Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern                                           | 7.750                    | 20 mg                                                                                                                                                | 41 Monate                        |
| Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS)                                                     | 10.225                   | 5 mg bzw. 10 mg zusätzlich zu entweder ASS allein oder ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin                                                          | 31 Monate                        |
| Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit KHK/pAVK                                                                               | 18.244                   | 5 mg zusätzlich zu ASS oder 10 mg allein                                                                                                             | 47 Monate                        |
|                                                                                                                                                     | 3.256**                  | 5 mg zusätzlich zu ASS                                                                                                                               | 42 Monate                        |

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

\*\* Aus der VOYAGER PAD-Studie

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

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

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

\* 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 AXiromed 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 Unterhautzellgewebes</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 Knochenerkrankungen</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, Antikoagulationen-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> ,<br>Anstieg von<br>Lipase <sup>A</sup> , Anstieg<br>von Amylase <sup>A</sup> |                                                 |  |  |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                                                              |                                                                                                            |                                                 |  |  |
| Blutung nach einem<br>Eingriff (einschl.<br>postoperativer<br>Anämie und<br>Wundblutung),<br>Bluterguss,<br>Wundsekretion <sup>A</sup> |                                                                                                            | Vaskuläres<br>Pseudo-<br>aneurysma <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 AXiromed mit einem erhöhten Risiko okkult oder sichtbarer Blutungen aus jedem Gewebe oder Organ verbunden sein, die zu einer posthämorrhagischen Anämie führen können. Anzeichen, Symptome und Schwere (einschließlich eines tödlichen Ausgangs) variieren je nach Lokalisation und Grad oder Ausmaß der Blutung und/oder Anämie (siehe Abschnitt 4.9 „Maßnahmen bei Blutungen“). In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gingivale, gastrointestinale, urogenitale einschließlich ungewöhnlicher vaginaler oder verstärkter Menstruationsblutungen) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Rivaroxaban häufiger beobachtet als unter VKA-Behandlung. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkult 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 AXiromed 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. Bei Patienten, die sich einer größeren orthopädischen Operation unterzogen haben, lagen die 5/95 Perzentile für PT (Neoplastin) 2 - 4 Stunden nach Tabletteneinnahme (d. h. zur Zeit der maximalen Wirkung) bei 13 bis 25 s (Ausgangswerte vor der Operation lagen bei 12 bis 15 s). In einer klinischen pharmakologischen Studie über die Aufhebung der pharmakodynamischen Effekte von Rivaroxaban bei gesunden Erwachsenen ( $n=22$ ) wurde die Wirkung zweier verschiedener Arten von PCC, einem 3-Faktoren-PCC (Faktoren II, IX und X) und einem 4-Faktoren-PCC (Faktoren II, VII, IX und X), jeweils in Einzeldosen (50 IE/kg), ausgewertet. Das 3-Faktoren-PCC reduzierte die mittlere Neoplastin-PT um etwa 1,0 Sekunde innerhalb von 30 Minuten, während mit dem 4-Faktoren-PCC eine Reduzierung um etwa 3,5 Sekunden beobachtet wurde. Im Gegensatz zum 4-Faktoren-PCC hatte das 3-Faktoren-PCC einen stärkeren und schnelleren Gesamteffekt, die Veränderungen in der endogenen Thrombinbildung aufzuheben (siehe Abschnitt 4.9).

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der HepTest werden ebenfalls dosisabhängig verlängert. Sie werden jedoch nicht zur Bestimmung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban empfohlen. Während der Behandlung mit Rivaroxaban ist ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht erforderlich. Wenn dieses jedoch klinisch angezeigt ist, können die Rivaroxaban-Spiegel mit kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Tests bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2).

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen*

Das klinische Entwicklungsprogramm für Rivaroxaban wurde geplant, um die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei der Prophylaxe von VTE, d. h. proximaler und distaler tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Patienten nach größeren orthopädischen Operationen an den unteren Extremitäten, zu zeigen. Es wurden über 9.500 Patienten (7.050 mit totalem Hüftgelenkersatz und 2.531 mit totalem Kniegelenkersatz) in kontrollierten randomisierten doppelblinden Phase III Studien, dem RECORD Programm, untersucht. 10 mg Rivaroxaban einmal täglich (od) mit Behandlungsbeginn nicht früher als 6 Stunden nach der Operation wurde mit einmal täglich 40 mg Enoxaparin mit Behandlungsbeginn 12 Stunden vor der Operation verglichen.

Unter Rivaroxaban war in allen drei Phase III Studien die Gesamtrate an VTE (primärer Wirksamkeitsendpunkt: alle TVT [venographisch nachgewiesen oder symptomatisch], nicht-tödliche LE, und Tod) und die Rate an schwerer VTE (wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkt: proximale TVT, nicht-tödliche LE und Tod durch VTE) signifikant reduziert (siehe Tabelle 4). In allen drei Studien war auch das Auftreten symptomatischer VTE (symptomatische TVT, nicht-tödliche LE und Tod durch VTE) unter Rivaroxaban niedriger als unter Enoxaparin.

Der Haupt-Sicherheitsendpunkt, die Rate schwerer Blutungen, war unter 10 mg Rivaroxaban und 40 mg Enoxaparin vergleichbar.

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

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

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

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

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

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

Es wurden über 12.800 Patienten in vier randomisierten kontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Einstein-DVT, Einstein-PE, Einstein-Extension und Einstein-Choice) untersucht sowie zusätzlich eine prädefinierte gepoolte Analyse der Einstein-DVT und Einstein-PE-Studien durchgeführt. Die gesamte kombinierte Behandlungsdauer aller Studien betrug bis zu 21 Monate.

Im Rahmen von Einstein-DVT wurden 3.449 Patienten mit akuter TVT während der Behandlung der TVT sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE untersucht (Patienten mit symptomatischen LE wurden aus dieser Studie ausgeschlossen). Die Behandlungsdauer betrug, abhängig vom klinischen Ermessen des Prüfarztes, 3, 6 oder 12 Monate.

Im Rahmen der 3-wöchigen Initialbehandlung der akuten TVT wurden 15 mg Rivaroxaban zweimal täglich verabreicht. Darauf folgte eine Behandlung mit 20 mg Rivaroxaban einmal täglich.

Im Rahmen der Einstein-PE wurden 4.832 Patienten mit akuter LE während der Behandlung der LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE untersucht. Die Behandlungsdauer betrug, abhängig vom klinischen Ermessen des Prüfarztes, 3, 6 oder 12 Monate.

Im Rahmen der 3-wöchigen Initialbehandlung der akuten LE wurden 15 mg Rivaroxaban zweimal täglich verabreicht. Darauf folgte eine Behandlung mit 20 mg Rivaroxaban einmal täglich.

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

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

Einstein-DVT, -PE und -Extension verwendeten die gleichen vorher definierten primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte.

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

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

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

Die Einstein-DVT-Studie (siehe Tabelle 5), zeigte, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes Enoxaparin/VKA nicht unterlegen war ( $p < 0,0001$  (Test auf Nicht-Unterlegenheit); Hazard Ratio: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (Test auf Überlegenheit)).

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

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

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

| <b>Studienpopulation</b>              | <b>3.449 Patienten mit symptomatischer akuter tiefer Venenthrombose</b> |                                                                          |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dosis und Dauer der Behandlung</b> | <b>Rivaroxaban<sup>a)</sup><br/>3, 6 oder 12 Monate<br/>N = 1.731</b>   | <b>Enoxaparin/VKA<sup>b)</sup> 3,<br/>6 oder 12 Monate<br/>N = 1.718</b> |
| Symptomatische rezidivierende VTE*    | 36<br>(2,1 %)                                                           | 51<br>(3,0 %)                                                            |
| Symptomatische rezidivierende LE      | 20<br>(1,2 %)                                                           | 18<br>(1,0 %)                                                            |

|                                                                       |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| Symptomatische rezidivierende TVT                                     | 14<br>(0,8 %)  | 28<br>(1,6 %)  |
| Symptomatische LE und TVT                                             | 1<br>(0,1 %)   | 0              |
| Letale LE/Todesfälle, bei denen LE nicht ausgeschlossen werden konnte | 4<br>(0,2 %)   | 6<br>(0,3 %)   |
| Schwere oder nicht schwere klinisch relevante Blutungen               | 139<br>(8,1 %) | 138<br>(8,1 %) |
| Schwere Blutungen                                                     | 14<br>(0,8 %)  | 20<br>(1,2 %)  |

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

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

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

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich

b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA

\*  $p < 0,0026$  (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 2,0); Hazard Ratio: 1,123 (0,749 – 1,684)

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

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich

b) Enoxaparin über mindestens 5 Tage, überlappend und gefolgt von einem VKA

\*  $p < 0,0001$  (Nicht-Unterlegenheit für eine prädefinierte Hazard Ratio von 1,75); Hazard Ratio: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

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

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

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

a) Rivaroxaban 20 mg einmal täglich

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

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

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

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

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

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

<sup>+</sup> Rivaroxaban 20 mg einmal täglich vs. ASS 100 mg einmal täglich; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominell)

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

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

Standardtherapie waren für schwere Blutungen 0,77 (95 %-KI 0,40 – 1,50), rezidivierende VTE 0,91 (95 %-KI 0,54 – 1,54) und Gesamtmortalität 0,51 (95 %-KI 0,24 – 1,07). Diese Ergebnisse aus der klinischen Praxis stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil in dieser Indikation überein.

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

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzprodukt Rivaroxaban 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 Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ) wird 2 - 4 Stunden nach der oralen Gabe erreicht.

Rivaroxaban wird nahezu vollständig oral resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit der 2,5 mg und 10 mg Tablettenwirkstärke ist, unabhängig davon, ob im Nüchternzustand oder nach einer Mahlzeit eingenommen, hoch (80 - 100 %). Die Einnahme von Nahrung beeinflusst die AUC oder  $C_{\max}$  von Rivaroxaban bei der 2,5-mg- und 10-mg-Dosis nicht. Die 2,5 mg und 10 mg Rivaroxaban Tabletten können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist bis 15 mg einmal täglich annähernd linear. Bei höheren Dosen zeigt Rivaroxaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Resorptionsrate bei Ansteigen der Dosis. Dies ist im nüchternen Zustand ausgeprägter als nach einer Mahlzeit. Die inter-individuelle Variabilität (VK %) der Pharmakokinetik von Rivaroxaban ist mit 30 % bis 40 % als mäßig anzusehen, abgesehen vom Tag der Operation und dem darauf folgenden Tag, an denen die Variabilität der Exposition hoch (70 %) ist.

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

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

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

#### Verteilung

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

#### Biotransformation und Elimination

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

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Geschlecht*

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

##### *Ältere Patienten*

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

##### *Unterschiedliche Gewichtskategorien*

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

##### *Unterschiede in der ethnischen Zugehörigkeit*

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

##### *Leberfunktionsstörungen*

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

Elimination bei diesen Patienten war, ähnlich wie bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung, vermindert.

Es liegen keine Daten von Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung vor.

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

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

#### *Nierenfunktionsstörungen*

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

Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist anzunehmen, dass Rivaroxaban nicht dialysierbar ist. Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Pharmakokinetische Daten bei Patienten

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

#### Pharmakokinetisch/pharmakodynamisches Verhältnis

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

#### Kinder und Jugendliche

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Lactose-Monohydrat

Povidon K30

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Crospovidon Typ B

Natriumdodecylsulfat

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Eisen(III)-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

#### Zerstoßene Tabletten

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Umkartons mit 10, 28, 30, 56, 98 oder 100 Filmtabletten in PVD/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen.

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 10 mg Tabletten nicht erforderlich.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Medical Valley Invest AB  
Beiname: AXiromed  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Schweden

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

7011494.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

22. April 2025

## **10. STAND DER INFORMATION**

April 2025

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig