



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Rivaroxaban verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe

Beachten Sie bitte auch die Fachinformationen zu Rivaroxaban

Rivaroxaban

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation / Gebrauchsinformation von Rivaroxaban-haltigen Arzneimitteln und auf den Webseiten der Zulassungsinhaber.

In diesem Leitfaden wird bei Nennung der pharmazeutischen Darreichungsform zur besseren Übersichtlichkeit anstelle des Begriffes „Filmtablette“ die allgemeine Angabe „Tablette“ (Tabl.) bzw. anstelle des Begriffs „Hartkapsel“ die allgemeine Angabe „Kapsel“ (Kaps.) verwendet.

Die Darstellung der Tablette bzw. der Kapsel in diesem Leitfaden ist schematisch. Die Größe, Form, Farbe und Prägung der Filmtabletten bzw. der Hartkapsel können unterschiedlich sein.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Dosierungsübersicht für Erwachsene | 3 |
| Dosierungsübersicht für Kinder..... | 4 |
| Patientenkarte zur sicheren Anwendung | 5 |
| Dosierungsempfehlungen..... | 5 |
| A: Schlaganfall-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren..... | 5 |
| B.1: Erwachsene: Behandlung von Tiefen Venen-Thrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe rezidivierender TVT und LE | 6 |
| B.2: Kinder: Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifegeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie..... | 8 |
| C: Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse | 12 |
| D: Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern..... | 14 |
| E: Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operationen | 16 |
| Art der Einnahme | 17 |
| Perioperative Behandlung..... | 17 |
| Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion | 17 |
| Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Rivaroxaban | 19 |
| Umstellung von Rivaroxaban auf VKA | 20 |
| Umstellung von parenteral verabreichten Antikoagulanzen auf Rivaroxaban | 20 |
| Umstellung von Rivaroxaban auf parenteral verabreichte Antikoagulanzen | 20 |
| Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko | 20 |
| Weitere Kontraindikationen..... | 22 |
| Überdosierung | 22 |
| Gerinnungstests..... | 23 |

Dosierungsübersicht für Erwachsene

| Indikationen ¹ | Dosierungen ¹ | Zusatzinformationen ¹ |
|---|---|---|
| Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren (siehe Abschnitt A) | Rivaroxaban 20 mg, 1 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps. | Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer KrCl von 15–49 ml/min# Rivaroxaban 15 mg, 1 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps. Bei PCI mit Stenteinsatz für max. 12 Monate: Rivaroxaban 15 mg, 1 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps. + P2Y12-Hemmer (z. B. Clopidogrel) Rivaroxaban 10 mg, 1 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps. + P2Y12-Hemmer (z. B. Clopidogrel) bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer KrCl von 30–49 ml/min |
| Behandlung von Tiefen Venen-Thrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) † sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE† (siehe Abschnitt B.1) | Initialbehandlung, Tag 1–21: Rivaroxaban 15 mg, 2 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps. Erhaltungstherapie, ab Tag 22: Rivaroxaban 20 mg, 1 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps. Verlängerte Erhaltungstherapie, ab Monat 7: Rivaroxaban 10 mg, 1 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps. | Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer KrCl von 15–49 ml/min#, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko höher ist als das Rezidivrisiko, sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden: Erhaltungstherapie, ab Tag 22: Rivaroxaban 15 mg, 1 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps. Verlängerte Erhaltungstherapie , ab Monat 7, bei hohem VTE-Rezidivrisiko: • schwerwiegende Komorbiditäten (z. B. Tumorerkrankungen) • rezidivierende TVT oder LE Rivaroxaban 20 mg, 1 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps. |
| Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operation (siehe Abschnitt E) | Rivaroxaban 10 mg, 1 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps. | |
| Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei koronarer Herzkrankung (KHK) und/oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) (siehe Abschnitt C) | Rivaroxaban 2,5 mg, 2 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps. | zusätzlich zu 75–100 mg ASS/Tag |
| Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern (siehe Abschnitt D) | Rivaroxaban 2,5 mg, 2 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps. | zusätzlich zur Plättchenhemmung (75–100 mg ASS / Tag allein oder plus 75 mg Clopidogrel / Tag oder übliche Tagesdosis Ticlopidin) |

Die Einnahme von Rivaroxaban 15 mg und 20 mg erfolgt mit einer Mahlzeit.

¹ Für umfassende Informationen über Rivaroxaban beachten Sie bitte die aktuellen Fachinformationen

Bei KrCl 15 – 29 ml/min mit Vorsicht anwenden; nicht empfohlen bei KrCl < 15 ml/min

† Nicht empfohlen bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen

Dosierungsübersicht für Kinder

| Indikation ¹ | Rivaroxaban-Dosierungen ¹ in Abhängigkeit vom Körpergewicht (1 mg Rivaroxaban = 1 ml Suspension) | | | | | |
|---|--|------|-----------------------|-----------|-----------|-----------------------|
| | Körpergewicht [kg] | | Dosierungsschema [mg] | | | Tagesgesamtdosis [mg] |
| | Min | Max | 1 × tägl. | 2 × tägl. | 3 × tägl. | |
| Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifgeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt B.2) | 2,6 | < 3 | | | 0,8 | 2,4 |
| | 3 | < 4 | | | 0,9 | 2,7 |
| | 4 | < 5 | | | 1,4 | 4,2 |
| | 5 | < 7 | | | 1,6 | 4,8 |
| | 7 | < 8 | | | 1,8 | 5,4 |
| | 8 | < 9 | | | 2,4 | 7,2 |
| | 9 | < 10 | | | 2,8 | 8,4 |
| | 10 | < 12 | | | 3,0 | 9,0 |
| | 12 | < 30 | | 5 | | 10 |
| | 30 | < 50 | 15 [#] | | | 15 [#] |
| | ≥ 50 | | 20 [#] | | | 20 [#] |

¹ Für umfassende Informationen über Rivaroxaban beachten Sie bitte die aktuellen Fachinformationen

[#] Die Dosierungen 15 mg Rivaroxaban einmal täglich und 20 mg Rivaroxaban einmal täglich können auch als Tabletten bzw Kapseln gegeben werden.

Rivaroxaban 15 mg bzw. 20 mg Tabletten bzw. Kapseln sind mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Rivaroxaban 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen sollte beim Füttern gegeben bzw. mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen für Kinder ≥ 1 Jahr mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²), da keine klinischen Daten vorliegen.

Für Kinder < 1 Jahr soll die Nierenfunktion anhand des Serumkreatinins bestimmt werden, nicht anhand der GFR. Die Anwendung von Rivaroxaban bei Kindern < 1 Jahr mit Serumkreatininwerten über dem 97,5. Perzentil wird nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen (für Referenzwerte siehe Abschnitt B.2).

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken

Der Leitfaden für Angehörige der Heilberufe enthält Informationen zur Anwendung von Rivaroxaban, um das Blutungsrisiko während der Behandlung mit Rivaroxaban zu minimieren. Er ersetzt nicht die Fachinformation. Bitte lesen Sie vor einer Verschreibung ebenfalls die aktuelle Fachinformation für Rivaroxaban.

Patientenkarte zur sicheren Anwendung

Jedem Patienten, dem Rivaroxaban verschrieben wurde, wird in der Produktverpackung eine Patientenkarte zur Verfügung gestellt. Informieren Sie den Patienten oder die Betreuungsperson über die Bedeutung und die Folgen einer Behandlung mit Antikoagulanzen sowie über die Notwendigkeit der Therapieeinhaltung, über Anzeichen für eine Blutung und darüber, wann ärztlicher Rat eingeholt werden sollte.

Die Patientenkarte dient dazu, Ärzte und Zahnärzte über die Antikoagulationsbehandlung des Patienten zu informieren, und enthält wichtige Kontaktdaten für den Notfall. Der Patient muss angewiesen werden, die Patientenkarte ständig bei sich zu haben und jedem Arzt oder Apotheker zu zeigen.

Für Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Anwendung bei Kindern beachten Sie bitte den QR-Code auf der Patientenkarte für dieses Arzneimittel. Wenn Sie diesen einscannen, gelangen Sie zu einem Schulungsvideo, das die Zubereitung und Anwendung der Suspension zum Einnehmen zeigt.

Dosierungsempfehlungen

Rivaroxaban 15 mg und 20 mg Tabletten bzw. Kapseln sind mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Rivaroxaban 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen sollte beim Füttern gegeben bzw. mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Rivaroxaban 2,5 mg und 10 mg Tabletten bzw. Kapseln können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

A: Schlaganfall-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren

Dosierung

Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern ist 20 mg 1 x täglich.

Dosierungsschema



Langzeitbehandlung



bzw.



Rivaroxaban 20 mg 1 x täglich 1 Tabl.* bzw. Kaps.*

Die Einnahme der 20 mg Tabl. bzw. Kaps. erfolgt mit einer Mahlzeit.

*Die empfohlene Dosierung für Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist im folgenden Abschnitt angegeben.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Bei Patienten mit einer mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) beträgt die empfohlene Dosierung 15 mg 1 x täglich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen.

Rivaroxaban sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban-Plasmaspiegeln führen.

Behandlungsdauer

Die Therapie mit Rivaroxaban sollte über längere Zeit hinweg fortgesetzt werden, vorausgesetzt, der Nutzen der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien überwiegt das mögliche Blutungsrisiko.

Vergessene Einnahme

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, sollte der Patient Rivaroxaban sofort einnehmen und am nächsten Tag mit der regulären Einnahme 1 x täglich, wie empfohlen, fortfahren. Es sollte **keine** doppelte Dosis an einem Tag eingenommen werden, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI (perkutane Koronarintervention) mit Stentimplantation unterziehen

Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die eine orale Antikoagulation benötigen und sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen, gibt es begrenzte Erfahrungen mit einer reduzierten Dosis von 15 mg Rivaroxaban 1 x täglich (oder 10 mg Rivaroxaban 1 x täglich bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung [Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min]) in Kombination mit einem P2Y₁₂-Inhibitor für die Dauer von maximal 12 Monaten.

Patienten, die kardiovertiert werden sollen

Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Rivaroxaban begonnen oder fortgesetzt werden. Wenn sich die Kardioversionsstrategie auf eine transösophageale Echokardiografie (TEE) stützt, sollte die Rivaroxaban-Behandlung bei Patienten, die bisher nicht mit Antikoagulanzen behandelt wurden, spätestens 4 Stunden vor der Kardioversion begonnen werden, um eine adäquate Antikoagulation sicherzustellen.

Für jeden Patienten sollte vor der Kardioversion die Bestätigung eingeholt werden, dass Rivaroxaban wie verschrieben eingenommen wurde. Bei Entscheidungen bezüglich Therapiebeginn und Therapiedauer sollten etablierte Leitlinienempfehlungen zum Umgang mit Antikoagulanzen bei Patienten, die kardiovertiert werden, in Betracht gezogen werden.

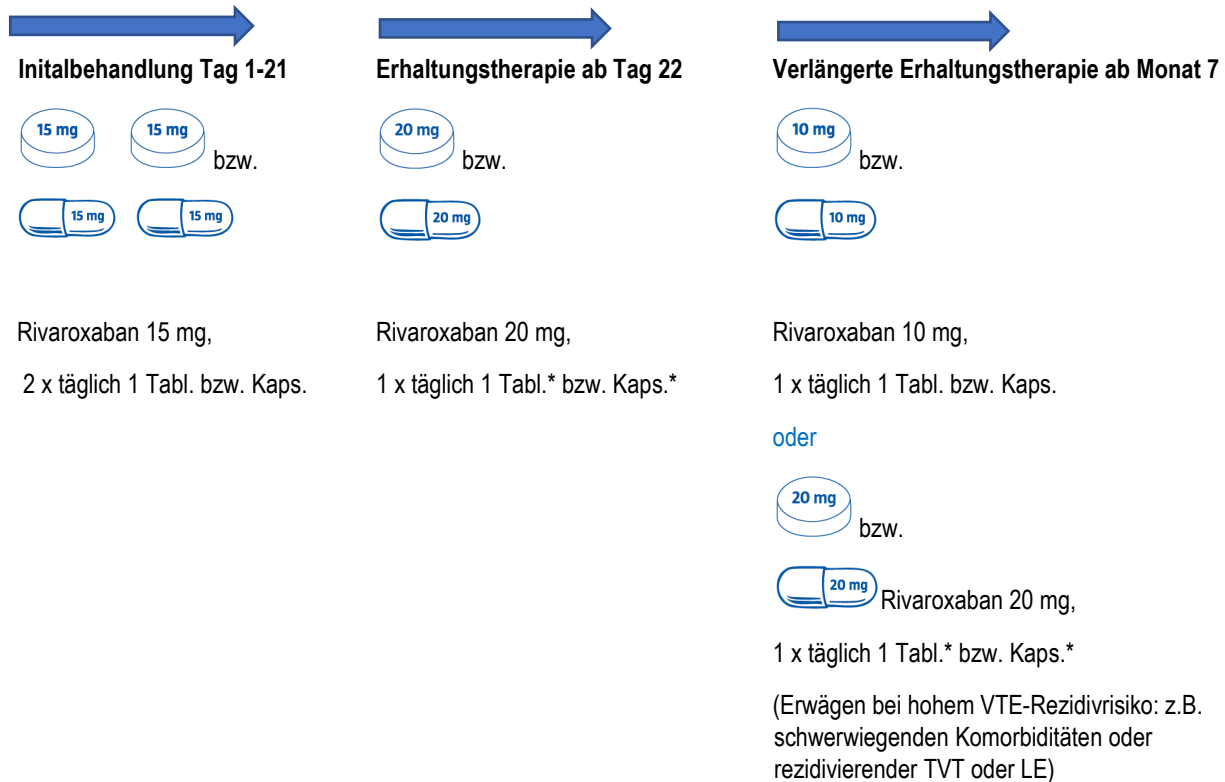
B.1: Erwachsene: Behandlung von Tiefen Venen-Thrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe rezidivierender TVT und LE

Dosierung

Erwachsene Patienten erhalten zur Initialbehandlung der akuten TVT und LE **15 mg 2 x täglich** während der ersten 3 Wochen, gefolgt von **20 mg 1 x täglich** für die Weiterbehandlung bzw. Rezidivprophylaxe. 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 1 x 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 **10 mg 1 x täglich** eine rezidivierende TVT oder LE aufgetreten ist, sollte eine Dosierung von Rivaroxaban **20 mg 1 x täglich** in Erwägung gezogen werden. Rivaroxaban 10 mg wird **nicht** empfohlen für die Initialbehandlung der TVT oder LE in den ersten 6 Monaten.

Dosierungsschema



Die Einnahme von 10 mg Rivaroxaban Tabletten bzw. Kapseln kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Die Einnahme von 15 mg und 20 mg Rivaroxaban Tabletten bzw. Kapseln erfolgt mit einer Mahlzeit.

*Die empfohlene Dosierung für Patienten mit Tiefer Venen-Thrombose oder Lungenembolie und mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist im folgenden Abschnitt angegeben.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit einer mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) sollten in den ersten 3 Wochen mit 15 mg 2 x täglich behandelt werden.

Anschließend, in der Phase der Erhaltungstherapie, ist die empfohlene Dosierung 20 mg 1 x täglich. Eine Dosisreduktion von 20 mg 1 x täglich auf 15 mg 1 x täglich sollte in Erwägung gezogen werden, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko des Patienten höher ist als das Risiko für rezidivierende TVT und LE.

Wenn in der Phase der verlängerten Erhaltungstherapie ab Monat 7 die empfohlene Dosierung 10 mg 1 x täglich ist, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen.

Rivaroxaban sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban-Plasmaspiegeln führen.

Behandlungsdauer

Die Therapiedauer sollte, nach sorgfältiger Abwägung zwischen dem Nutzen der Behandlung und dem Risiko für Blutungen, individuell angepasst werden.

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. kürzlich durchgeführte größere Operation oder Trauma) hervorgerufen wurde. Eine längere Therapiedauer sollte bei Patienten mit provozierten TVT oder LE, die nicht durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren hervorgerufen wurde, bei Patienten mit unprovoked TVT oder LE oder bei Patienten, die eine Vorgeschichte mit rezidivierenden TVT oder LE haben, in Erwägung gezogen werden.

Vergessene Einnahme

• Behandlungsphase mit 2 x täglicher Einnahme

(Tag 1–21): Wenn eine Einnahme vergessen wurde, sollte der Patient Rivaroxaban sofort einnehmen, um die 30-mg-Rivaroxaban-Tagesdosis sicherzustellen, auch wenn dies bedeutet, 2 Tabletten bzw. Kapseln mit 15 mg gleichzeitig einzunehmen. Am nächsten Tag sollte mit der regulären Einnahme von 15 mg 2 x täglich fortgefahren werden.

• Behandlungsphase mit 1 x täglicher Einnahme

(ab Tag 22): Wenn eine Einnahme vergessen wurde, sollte der Patient Rivaroxaban sofort einnehmen und am nächsten Tag mit der regulären Einnahme 1 x täglich wie empfohlen fortfahren. Es sollte keine doppelte Dosis an einem Tag eingenommen werden, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

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

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

B.2: Kinder: Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifgeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie

Dosierung

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis zu einem Alter von < 18 Jahren sollte die Behandlung mit der geeigneten Formulierung von Rivaroxaban nach ≥ 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie begonnen werden. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht.

Bei Reifgeborenen bis zu einem Alter von < 6 Monaten, die nach ≥ 37 Schwangerschaftswochen geboren wurden, $\geq 2,6$ kg wiegen und seit ≥ 10 Tagen oral ernährt werden, sollte die Behandlung mit Rivaroxaban Suspension zum Einnehmen nach ≥ 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie begonnen werden. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht.

Bei Kindern und Jugendlichen, die ≥ 30 kg wiegen, können Rivaroxaban Tabletten oder Kapseln oder die Suspension zum Einnehmen 1 x täglich verabreicht werden. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht (15 mg Tabletten bzw. Kapseln bei Kindern und Jugendlichen, die 30 bis < 50 kg wiegen, 20 mg Tabletten bzw. Kapseln bei Kindern und Jugendlichen, die ≥ 50 kg wiegen).

Bei Kindern mit einem Körpergewicht von 2,6 kg bis < 30 kg sollte nur die Suspension zum Einnehmen verwendet werden. Die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung richtet sich nach dem Körpergewicht.

Wenn die Suspension zum Einnehmen verordnet wird, sollte der Patient oder die Betreuungsperson über die Rekonstitution und Dosierung aufgeklärt werden. Für die Schulung einer korrekten Rekonstitution und Anwendung kann das dafür entwickelte Schulungsvideo, das über den QR-Code auf der Patientenkarte für Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen aufgerufen werden kann, verwendet werden. Es sollte nach einer erfolgten Schulung stets überprüft werden, ob der Patient bzw. die Betreuungsperson die kritischen Schritte der Rekonstitution versteht und diese selbstständig durchführen kann. Die erfolgte Schulung sollte dokumentiert werden.

Der Patient bzw. die Betreuungsperson sollte weiterhin angewiesen werden, die Gebrauchsanweisung, die in der Verpackung von Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthalten ist, sorgfältig zu lesen und zu befolgen. Die Gebrauchsanweisung zeigt, wie die Rivaroxaban Suspension zum Einnehmen hergestellt und eingenommen oder verabreicht wird.

Es wird empfohlen, den Patienten oder die Betreuungsperson anzuweisen, welche blaue Spritze (Dosierspritze für Zubereitungen zum Einnehmen) zu verwenden ist, um sicherzustellen, dass das richtige Volumen verabreicht wird.

Wenn die Suspension zum Einnehmen verordnet wird, sollte der verschreibende Arzt den Patienten oder die Betreuungsperson an das individuelle, gewichtsabhängige Dosisvolumen und die Häufigkeit der Gabe erinnern. Bei der Abgabe des Medikaments an den Patienten oder die Betreuungsperson sollte der Gesundheitsdienstleister (z.B. der Apotheker) die verschriebene Dosis auf den Umkarton des Arzneimittels schreiben.

Empfohlene Dosis für Rivaroxaban bei pädiatrischen Patienten von Reifgeborenen (nach mindestens 10tägiger oraler Ernährung und mit einem Gewicht von mindestens 2,6 kg) bis zu Kindern unter 18 Jahren

| Darreichungsform | Körpergewicht [kg] | | Dosierungsschema [mg] (1 mg Rivaroxaban = 1 ml Suspension) | | | Tagesgesamtdosis [mg] (1 mg Rivaroxaban = 1 ml Suspension) | Passende blaue Spritze zur Verabreichung der Suspension |
|--------------------------|--------------------|--------|---|-----------|-----------|---|---|
| | Min | Max | 1 x tägl. | 2 x tägl. | 3 x tägl. | | |
| Suspension zum Einnehmen | 2,6 | < 3 | | | 0,8 | 2,4 | 1 ml |
| | 3 | < 4 | | | 0,9 | 2,7 | 1 ml |
| | 4 | < 5 | | | 1,4 | 4,2 | 5 ml |
| | 5 | < 7 | | | 1,6 | 4,8 | 5 ml |
| | 7 | < 8 | | | 1,8 | 5,4 | 5 ml |
| | 8 | < 9 | | | 2,4 | 7,2 | 5 ml |
| | 9 | < 10 | | | 2,8 | 8,4 | 5 ml |
| | 10 | < 12 | | | 3,0 | 9,0 | 5 ml |

| | | | | | | | |
|---|------|------|----|---|--|----|-----------------|
| | 12 | < 30 | | 5 | | 10 | 5 ml oder 10 ml |
| Tabletten bzw. Kapseln oder Suspension zum Einnehmen | 30 | < 50 | 15 | | | 15 | 10 ml |
| | ≥ 50 | | 20 | | | 20 | 10 ml |

Das Gewicht des Kindes ist zu überwachen und die Dosis regelmäßig zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass eine therapeutisch wirksame Dosis beibehalten wird. Dies gilt insbesondere bei Kindern < 12 kg.

Die Anwendung wird nicht empfohlen für Kinder bis zu einem Alter von < 6 Monaten, die

- nach < 37 Schwangerschaftswochen geboren wurden oder
- < 2,6 kg wiegen oder
- seit < 10 Tagen oral ernährt werden,

da die Dosis von Rivaroxaban bei diesen Patientenpopulationen nicht zuverlässig bestimmt werden kann und nicht untersucht wurde.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Für Kinder ≥ 1 Jahr mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate 50–80 ml/min/1,73 m²) ist gemäß den Daten zu Erwachsenen und begrenzten Daten zu pädiatrischen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen für Kinder ≥ 1 Jahr mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²), da keine klinischen Daten vorliegen.

Für Kinder < 1 Jahr soll die Nierenfunktion anhand des Serumkreatinins bestimmt werden, nicht anhand der GFR. Die Anwendung von Rivaroxaban bei Kindern < 1 Jahr mit Serumkreatininwerten über dem 97,5. Perzentil wird nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen (siehe nachfolgende Tabelle für Referenzwerte).

Referenzwerte für Serumkreatinin bei Kindern unter 1 Jahr (Boer et al., 2010)

| Alter | 97,5. Perzentil für Kreatinin (µmol/l) | 97,5. Perzentil für Kreatinin (mg/dl) |
|-----------|--|---------------------------------------|
| Tag 1 | 81 | 0,92 |
| Tag 2 | 69 | 0,78 |
| Tag 3 | 62 | 0,70 |
| Tag 4 | 58 | 0,66 |
| Tag 5 | 55 | 0,62 |
| Tag 6 | 53 | 0,60 |
| Tag 7 | 51 | 0,58 |
| Woche 2 | 46 | 0,52 |
| Woche 3 | 41 | 0,46 |
| Woche 4 | 37 | 0,42 |
| Monat 2 | 33 | 0,37 |
| Monat 3 | 30 | 0,34 |
| Monat 4–6 | 30 | 0,34 |

| | | |
|-------------|----|------|
| Monat 7–9 | 30 | 0,34 |
| Monat 10–12 | 32 | 0,36 |

Behandlungsdauer

Alle Kinder, außer Kinder < 2 Jahren mit katheterbedingter Thrombose

Die Behandlung sollte über mindestens 3 Monate erfolgen. Die Behandlung kann auf bis zu 12 Monate ausgedehnt werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer über 3 Monate hinaus fortgesetzten Therapie sollte individuell beurteilt werden, wobei das Risiko für eine rezidivierende Thrombose gegen das potenzielle Blutungsrisiko abzuwägen ist.

Kinder < 2 Jahren mit katheterbedingter Thrombose

Die Behandlung sollte über mindestens 1 Monat erfolgen. Die Behandlung kann auf bis zu 3 Monate ausgedehnt werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer über 1 Monat hinaus fortgesetzten Therapie sollte individuell beurteilt werden, wobei das Risiko für eine rezidivierende Thrombose gegen das potenzielle Blutungsrisiko abzuwägen ist.

Vergessene Einnahme

- **Dosierungsschema mit 1 x täglicher Gabe**
Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte diese so bald wie möglich eingenommen werden, nachdem dies bemerkt wurde, jedoch nur am selben Tag. Ist dies nicht möglich, sollte der Patient die Dosis auslassen und mit der nächsten Dosis wie verschrieben fortfahren. Der Patient darf keine doppelte Dosis einnehmen, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.
- **Dosierungsschema mit 2 x täglicher Gabe**
Wenn eine Morgendosis vergessen wurde, sollte diese sobald wie möglich eingenommen werden, nachdem dies bemerkt wurde. Die Dosis kann zusammen mit der Abenddosis eingenommen werden. Eine versäumte Abenddosis kann nur am selben Abend nachgeholt werden.
- **Dosierungsschema mit 3 x täglicher Gabe**
Das dreimal tägliche Dosierungsschema mit ca. 8-stündigen Abständen sollte einfach zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt fortgesetzt werden, ohne die versäumte Dosis nachzuholen.

Am nächsten Tag sollte das Kind mit dem normalen Dosierungsschema mit 1x, 2x oder 3x täglicher Einnahme fortfahren.

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

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

C: Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse

Dosierung

Die empfohlene Rivaroxaban-Dosis beträgt 2,5 mg zweimal täglich.

Patienten, die Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich einnehmen, sollten ebenfalls eine Tagesdosis von 75–100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) einnehmen.

Dosierungsschema



Individuelle Behandlungsdauer



Die Einnahme von 2,5 mg Tabletten bzw. Kapseln kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen.

Bei Patienten nach kürzlicher erfolgreicher Revaskularisation der unteren Extremitäten (chirurgische oder endovaskuläre Verfahren einschließlich Hybrideingriffen) aufgrund symptomatischer pAVK, sollte die Behandlung erst nach Einsetzen der Hämostase eingeleitet werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) oder einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen.

Rivaroxaban sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) eingesetzt werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban-Plasmaspiegeln führen.

Behandlungsdauer

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

Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit KHK/pAVK

Bei Patienten mit einem akuten thrombotischen Ereignis oder einem vaskulären Eingriff und dem Bedarf einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung sollte die Fortsetzung der Behandlung mit Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich in Abhängigkeit von der Art des Ereignisses oder der Prozedur und dem Behandlungsschema der Thrombozytenaggregationshemmung bewertet werden.

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

Bei Patienten nach kürzlicher Revaskularisation der unteren Extremitäten aufgrund symptomatischer pAVK wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich in Kombination mit dem Thrombozytenaggregationshemmer ASS allein oder ASS und kurzzeitiger Anwendung von Clopidogrel untersucht.

Falls erforderlich sollte die duale Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie kurzzeitig erfolgen, eine langfristige Therapie sollte vermieden werden. Patienten nach kürzlich erfolgter Revaskularisation der unteren Extremitäten (chirurgische oder endovaskuläre Verfahren einschließlich Hybrideingriffen) aufgrund symptomatischer pAVK durften in der zugrunde liegenden Studie zusätzlich eine Standarddosis Clopidogrel einmal täglich für bis zu 6 Monate erhalten.

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

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei KHK/pAVK-Patienten

Die gleichzeitige Behandlung von KHK/pAVK mit Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich mit ASS bei Patienten mit früherem hämorrhagischen oder lakunären Schlaganfall oder einem Schlaganfall (jeder Genese) im vergangenen Monat ist kontraindiziert. Die Behandlung mit Rivaroxaban 2,5 mg sollte bei Patienten mit früherem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA), die eine duale Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie erhalten, vermieden werden.

Rivaroxaban in Kombination mit ASS sollte mit Vorsicht angewendet werden

- bei KHK/pAVK-Patienten, die älter als 75 Jahre sind. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung sollte regelmäßig individuell beurteilt werden.
- bei KHK/pAVK-Patienten, die ein niedrigeres Körpergewicht (< 60 kg) haben.
- bei KHK-Patienten mit schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz. Studiendaten deuten darauf hin, dass diese Patienten nur geringfügig von einer Behandlung mit Rivaroxaban profitieren.

Vergessene Einnahme

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

D: Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern

Dosierung

Die empfohlene Rivaroxaban-Dosis beträgt 2,5 mg zweimal täglich.

Zusätzlich zu Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich sollten die Patienten ebenfalls eine Tagesdosis von 75–100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) oder eine Tagesdosis von 75–100 mg ASS zusätzlich zu entweder einer Tagesdosis von 75 mg Clopidogrel oder einer üblichen Tagesdosis von Ticlopidin einnehmen.

Die empfohlene Rivaroxaban-Dosis beträgt 2,5 mg 2 x täglich, beginnend so bald wie möglich nach der Stabilisierung des ACS-Ereignisses, jedoch frühestens 24 Stunden nach Einweisung in ein Krankenhaus und zu dem Zeitpunkt, an dem eine Therapie mit parenteral verabreichten Antikoagulanzen üblicherweise abgesetzt wird.

Dosierungsschema



Individuelle Behandlungsdauer



bzw.



Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps.

Die Einnahme von 2,5 mg Tabletten bzw. Kapseln kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) oder einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen. Rivaroxaban sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) eingesetzt werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban-Plasmaspiegeln führen.

Behandlungsdauer

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

Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit ACS

Bei Patienten mit einem akuten thrombotischen Ereignis oder vaskulären Eingriff und der Notwendigkeit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie sollte die Fortsetzung von Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich in Abhängigkeit von der Art des Ereignisses oder Verfahrens und dem Thrombozytenaggregationshemmer-Schema beurteilt werden.

Bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem ACS wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich in Kombination mit den Thrombozytenaggregationshemmern ASS allein oder ASS und Clopidogrel oder Ticlopidin untersucht.

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

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei ACS-Patienten

Rivaroxaban in Kombination mit ASS oder in Kombination mit ASS und Clopidogrel oder Ticlopidin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei ACS-Patienten, die

- ≥ 75 Jahre sind. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung sollte regelmäßig individuell beurteilt werden.
- ein niedrigeres Körpergewicht (< 60 kg) haben.

Die gleichzeitige Behandlung mit Rivaroxaban und Plättchenhemmern nach ACS ist kontraindiziert bei Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA).

Vergessene Einnahme

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

E: Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operationen

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Rivaroxaban 1 x täglich. Die erste Gabe sollte 6 bis 10 Stunden nach der Operation erfolgen, nachdem die Hämostase eingesetzt hat.

Dosierungsschema



Initialbehandlung*



bzw.



Rivaroxaban 10 mg 1 x täglich 1 Tabl. bzw. Kaps.

Die Einnahme der 10 mg Tabletten bzw. Kapseln kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen.

* Die erste Gabe sollte 6 bis 10 Stunden nach der Operation erfolgen, nachdem die Hämostase eingesetzt hat.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) oder einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig.

Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen.

Rivaroxaban sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) eingesetzt werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban-Plasmaspiegeln führen.

Behandlungsdauer

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.

Vergessene Einnahme

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient Rivaroxaban sofort einnehmen und dann am nächsten Tag mit der 1 x täglichen Einnahme wie zuvor fortfahren.

Art der Einnahme

Rivaroxaban 2,5 mg und Rivaroxaban 10 mg Tabletten bzw. Kapseln können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. **Rivaroxaban 15 mg und 20 mg Tabletten bzw. Kapseln sind zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. Rivaroxaban 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen sollte beim Füttern gegeben bzw. mit einer Mahlzeit eingenommen werden.**

Die Einnahme dieser Wirkstärken gleichzeitig mit der Nahrung sorgt für die notwendige Resorption des Arzneimittels und stellt eine hohe orale Bioverfügbarkeit sicher.

Erwachsene

Falls Patienten nicht in der Lage sind, die Tabletten oder Kapseln als Ganzes zu schlucken, können Rivaroxaban-Tabletten unmittelbar vor der Anwendung auch zerstoßen bzw. die Kapsel unmittelbar vor der Anwendung geöffnet und mit Wasser oder Apfelsaft gemischt eingenommen werden.

Unmittelbar nach Einnahme der Stärke 15 mg oder 20 mg sollte Nahrung aufgenommen werden.

Zerstoßene Rivaroxaban-Tabletten bzw. der Inhalt einer geöffneten Rivaroxaban-Kapsel können auch über eine Magensonde verabreicht werden, nachdem die korrekte Lage der Magensonde überprüft wurde. Die zerstoßene Tablette oder der Kapselinhalt werden mit etwas Wasser über die Magensonde verabreicht, welche anschließend mit Wasser zu spülen ist. Unmittelbar nach Verabreichung von Rivaroxaban 15 mg oder 20 mg sollte eine enterale Nahrungsgabe erfolgen.

Kinder

Bei Kindern mit einem Gewicht ≥ 30 kg, die nicht in der Lage sind, die Tabletten bzw. Kapseln als Ganzes zu schlucken, sollte die Rivaroxaban Suspension zum Einnehmen verwendet werden. Wenn die Suspension zum Einnehmen nicht sofort verfügbar ist und Dosen von 15 mg oder 20 mg Rivaroxaban verschrieben wurden, können diese durch Zerstoßen der 15 mg oder 20 mg Tablette oder Öffnen der 15 mg oder 20 mg Kapsel und nachfolgendes Mischen mit Wasser oder Apfelsaft unmittelbar vor der Anwendung hergestellt und dann eingenommen werden.

Die Suspension zum Einnehmen bzw. die zerstoßenen Tabletten bzw. der Kapselinhalt können über eine nasogastrale Sonde oder Magensonde verabreicht werden, nachdem die korrekte Lage im Magen überprüft wurde. Die Anwendung distal des Magens ist zu vermeiden.

Perioperative Behandlung

Wenn ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff erforderlich ist, sollte Rivaroxaban, soweit dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann, vor dem Eingriff abgesetzt werden:

- Rivaroxaban 10 mg, 15 mg oder 20 mg Tabletten bzw. Kapseln oder Rivaroxaban 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen sollten mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden.
- Rivaroxaban 2,5 mg Tabletten bzw. Kapseln sollten mindestens 12 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden.

Wenn der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Dringlichkeit des Eingriffs abgewogen werden.

Rivaroxaban sollte nach dem invasiven Verfahren oder der chirurgischen Intervention so bald wie möglich wieder eingenommen werden, falls die klinische Situation dies erlaubt und eine angemessene Hämostase eingesetzt hat.

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 bereits mit Antikoagulanzen behandelt werden, oder bei Patienten, die zur Thromboseprophylaxe Antikoagulanzen erhalten sollen, den potenziellen Nutzen gegen das Risiko abwägen.

Indikationsspezifische Empfehlungen:

- **Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren**
- **Behandlung von TVT und LE und sowie zur Prophylaxe rezidivierender TVT und LE bei Erwachsenen**
- **Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von VTE-Rezidiven bei Kindern nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie**

Im Zusammenhang mit neuroaxialer Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) gibt es keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Rivaroxaban 15 mg und 20 mg Tabletten bzw. Kapseln bei Erwachsenen sowie zur Anwendung von Rivaroxaban bei Kindern.

Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuroaxialer (Spinal-/Epidural-) Anästhesie oder Spinalpunktion verbunden ist, zu reduzieren, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Die Anlage oder Entfernung eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sind am besten durchzuführen, wenn die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird. Der exakte Zeitpunkt, wann bei jedem Patienten eine möglichst geringe antikoagulatorische Wirkung erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt und sollte gegen die Dringlichkeit des Verfahrens abgewogen werden.

Basierend auf den allgemeinen PK-Eigenschaften sollte die Entfernung eines Epiduralkatheters frühestens zwei Halbwertszeiten, d.h. bei jungen erwachsenen Patienten frühestens 18 Stunden und bei älteren Patienten frühestens 26 Stunden, nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban erfolgen.

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.

Es liegen keine Daten zum Zeitpunkt der Anlage oder Entfernung eines neuroaxialen Katheters bei Kindern unter Rivaroxaban vor. In diesen Fällen ist Rivaroxaban abzusetzen und ein kurz wirksames parenterales Antikoagulans in Erwägung zu ziehen.

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

Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuroaxialer (Spinal-/Epidural-) 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. 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.

- **Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit KHK oder symptomatischer pAVK und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse**
- **Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach einem ACS mit erhöhten kardialen Biomarkern**

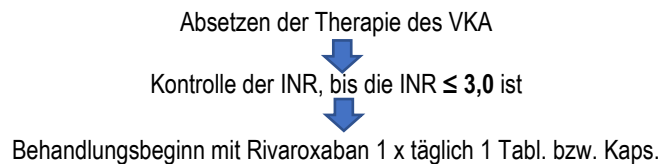
Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Rivaroxaban 2,5 mg und Plättchenhemmern, bei der Anwendung von neuroaxialer Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie). Die Thrombozytenaggregationshemmer sollten entsprechend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation abgesetzt werden.

Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuroaxialer (Spinal-/Epidural-) Anästhesie oder Spinalpunktion verbunden ist, zu reduzieren, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden.

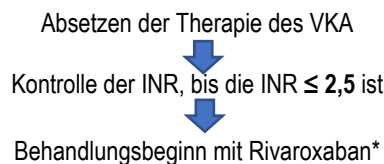
Die Anlage oder Entfernung eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sind am besten durchzuführen, wenn die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird. Der exakte Zeitpunkt, wann bei jedem Patienten eine möglichst geringe antikoagulatorische Wirkung erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt.

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

Bei Patienten, die zur **Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien** behandelt werden, sollte die **VKA-Behandlung beendet** und die Rivaroxaban-Therapie begonnen werden, sobald die **INR $\leq 3,0$** ist.



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



* Siehe Dosierungsempfehlungen für die benötigte tägliche Dosis.

Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Rivaroxaban nicht aussagekräftig und sollte deshalb nicht angewendet werden. Während der Monotherapie mit Rivaroxaban ist ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht erforderlich.

Umstellung von Rivaroxaban auf VKA

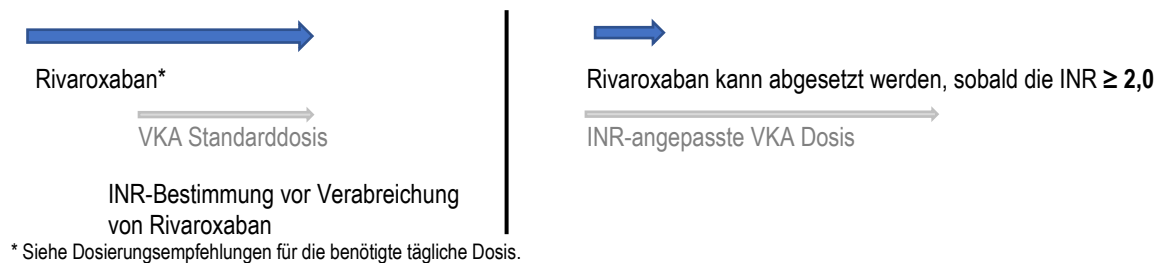
Es ist wichtig, eine angemessene Antikoagulation bei gleichzeitiger Minimierung eines Blutungsrisikos während der Umstellung der Therapie sicherzustellen.

Erwachsene

Bei der Umstellung auf VKA sollten Rivaroxaban und 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.

Kinder

Kinder, die von Rivaroxaban auf VKA umgestellt werden, müssen die Einnahme von Rivaroxaban bis 48 Stunden nach der ersten Dosis des VKA fortsetzen. Nach zweitägiger gleichzeitiger Anwendung sollte vor der nächsten vorgesehenen Rivaroxaban-Dosis eine INR-Messung erfolgen. Es wird geraten, die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban und dem VKA fortzusetzen, bis die **INR $\geq 2,0$** ist.



Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Rivaroxaban nicht aussagekräftig. Bei Patienten, die gleichzeitig Rivaroxaban und VKA einnehmen, **sollte die INR-Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergegangenen Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Rivaroxaban erfolgen. Sobald Rivaroxaban abgesetzt ist,** kann eine zuverlässige INR-Bestimmung erfolgen, wenn die letzte Einnahme mindestens 24 Stunden zurückliegt.

Umstellung von parenteral verabreichten Antikoagulanzen auf Rivaroxaban

- Bei Patienten, die ein parenteral verabreichtes Antikoagulans nach fixem Dosierungsschema erhalten, wie z. B. niedermolekulare Heparine: Das parenterale Antikoagulans ist abzusetzen und mit Rivaroxaban ist 0 bis 2 Stunden vor dem Zeitpunkt der nächsten geplanten Verabreichung des parenteralen Antikoagulans zu beginnen.
- Bei Patienten, die ein kontinuierlich verabreichtes parenterales Antikoagulans erhalten, wie z. B. intravenös verabreichtes unfraktioniertes Heparin, ist mit Rivaroxaban zum Zeitpunkt des Absetzens zu beginnen.

Umstellung von Rivaroxaban auf parenteral verabreichte Antikoagulanzen

Die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans ist zu dem Zeitpunkt zu verabreichen, an dem die nächste Rivaroxaban-Dosis eingenommen werden sollte.

Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko

Wie alle Antikoagulanzen kann Rivaroxaban das Blutungsrisiko erhöhen.

Deshalb ist Rivaroxaban kontraindiziert bei Patienten

- mit akuten, klinisch relevanten Blutungen.
- mit Läsionen oder in klinischen Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem sein: 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.
- die gleichzeitig mit anderen Antikoagulanzen, z. B. unfraktionierten Heparinen (UFH), niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivaten (Fondaparinux etc.), oralen Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Apixaban etc.) behandelt werden, außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten.
- mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind.

Ältere Patienten

Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen.

Verschiedene Patientensubgruppen haben ein **erhöhtes Blutungsrisiko** und sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome für Blutungskomplikationen überwacht werden.

Die Behandlungsentscheidung bei diesen Patienten sollte nach einer Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko getroffen werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Für Erwachsene mit einer mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) siehe „Dosierungsempfehlungen“.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban-Plasmaspiegeln führen, ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden. Detaillierte Informationen hierzu sind den jeweiligen Abschnitten zu den Indikationen zu entnehmen.

Für Kinder ≥ 1 Jahr mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate 50–80 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen für Kinder ≥ 1 Jahr mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²).

Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen für Kinder < 1 Jahr mit Serumkreatininwerten über dem 97,5. Perzentil, da keine klinischen Daten vorliegen (siehe oben).

Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen

- Die Anwendung von Rivaroxaban wird bei gleichzeitiger Einnahme von systemischen Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) oder HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) nicht empfohlen. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Blutgerinnung wirkenden Arzneimitteln, wie nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSARs), Acetylsalicylsäure oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern

oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmern (SNRI), behandelt werden. Patienten, die mit Rivaroxaban und ASS oder Rivaroxaban und ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin behandelt werden, sollten nur dann gleichzeitig mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSARs) behandelt werden, wenn der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt.

- ACS-Patienten und KHK/pAVK-Patienten, die mit Rivaroxaban und Plättchenhemmern behandelt werden, sollten nur dann gleichzeitig mit NSARs behandelt werden, wenn der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt.
- Die Wechselwirkung mit Erythromycin, Clarithromycin oder Fluconazol ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein (zu Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen siehe oben).

Interaktionsstudien sind nur bei Erwachsenen durchgeführt worden. Das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt. Die oben aufgeführten Warnhinweise sollten auch für die pädiatrische Population berücksichtigt werden.

Patienten mit weiteren 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 der Rivaroxaban-Therapie in Verbindung gebracht.

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

Weitere Kontraindikationen

Schwangerschaft und Stillzeit

Rivaroxaban ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter sollten vermeiden, während der Behandlung mit Rivaroxaban schwanger zu werden.

Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Überdosierung

Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei Erwachsenen bei supra-therapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet. Es liegen jedoch keine Daten zu supra-therapeutischen Dosen bei Kindern vor. Bei Kindern wurde eine Abnahme der relativen Bioverfügbarkeit bei steigenden

Dosen (in mg/kg Körpergewicht) festgestellt, was auf eine eingeschränkte Resorption bei höheren Dosen hindeutet, auch wenn diese zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Ein spezifisches, neutralisierendes Arzneimittel (Andexanet alfa) zur Antagonisierung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban ist verfügbar (siehe Fachinformation von Andexanet alfa), die Anwendung bei Kindern ist nicht etabliert. Um die Resorption bei Überdosierung zu vermindern, kann der Einsatz von Aktivkohle in Betracht gezogen werden.

Beim Auftreten einer Blutungskomplikation bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten sollte die nächste Einnahme von Rivaroxaban verschoben oder die Therapie, soweit erforderlich, abgebrochen werden.

Individuell anzupassende Maßnahmen bei Blutungen:

- Symptomatische Behandlung, wie mechanische Kompression, chirurgische Intervention, Flüssigkeitsersatz
- Kreislaufunterstützung; Blutprodukte oder Komponententransfusion
- Bei Blutungen, die durch o. g. Maßnahmen nicht beherrscht werden können, sollte entweder die Gabe eines spezifischen, die Wirkung von Faktor-Xa-Inhibitoren neutralisierenden Arzneimittels (Andexanet alfa) oder eines spezifischen Prokoagulans, wie z. B. ein Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB), ein aktiviertes Prothrombin-Komplex-Konzentrat (aPCC) oder ein rekombinanter Faktor VIIa (r-FVIIa), in Betracht gezogen werden. Zurzeit liegen jedoch nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung dieser Arzneimittel bei mit Rivaroxaban behandelten Erwachsenen und Kindern vor.

Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

Gerinnungstests

Während der Behandlung mit Rivaroxaban ist ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht erforderlich. Trotzdem kann das Bestimmen des Rivaroxaban-Spiegels in Ausnahmesituationen hilfreich sein, wenn die Kenntnis der Rivaroxaban-Exposition helfen kann, klinische Entscheidungen zu treffen, z. B. bei Überdosierung und Notfalloperationen.

Anti-FXa-Tests mit Rivaroxaban-spezifischen Kalibratoren, um die Rivaroxaban-Spiegel zu messen, sind kommerziell erhältlich. Falls klinisch indiziert, kann der Gerinnungsstatus auch über die Prothrombinzeit (PT) mittels Neoplastin, wie in der Fachinformation beschrieben, bestimmt werden.

Folgende Parameter können erhöht sein: Prothrombinzeit (PT), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die kalkulierte INR (International Normalized Ratio).

Die INR-Messung wurde speziell dafür entwickelt, die Effekte von VKA auf die PT zu messen, und eignet sich deshalb nicht, die Aktivität von Rivaroxaban zu bestimmen. Entscheidungen über Dosierung oder Behandlung sollten sich nicht auf INR-Werte stützen, außer bei der oben beschriebenen Umstellung von Rivaroxaban auf VKA.

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, <http://www.bfarm.de>, oder dem pharmazeutischen Unternehmen (siehe Fach- und Gebrauchsinformation) anzuzeigen.

