イグザレルト錠 10mg
イグザレルト錠 15mg
イグザレルト細粒分包 10 mg
イグザレルト細粒分包 15 mg
イグザレルト OD 錠 10 mg
イグザレルト OD 錠 15 mg
イグザレルトドライシロップ小児用 51.7 mg
イグザレルトドライシロップ小児用 103.4 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります. 当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません.

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　小児静脈血栓塞栓症 2
1.5.3　開発の経緯 3
1.5.3.1　品質に関する試験 3
1.5.3.2　非臨床試験 4
1.5.3.3　臨床試験 4
1.5.3.3.1　第Ⅰ相試験及び生物学的同等性試験 5
1.5.3.3.2　第Ⅰ／Ⅱ相試験及び第Ⅱ相試験 7
1.5.3.3.3　第Ⅲ相試験 9
1.5.4　特徴及び有用性 11
1.5.5　医薬品製造販売承認申請 11
1.5.6　開発の経緯図 14
1.5.7　その他の効能又は効果に関する臨床開発状況 15
1.5.7.1　[redacted] 15
1.5.8　参考文献 16

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

リバーロキサバン〔治験成分記号：BAY 59-7939、JAN：リバーロキサバン、INN：rivaroxaban、化学名：5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル) チオフェン-2-カルボキサミド〕は、構造活性相関の研究によりオキサゾリジン誘導体の中で第Xa 因子阻害作用が選択的で強力であることが見出され、経口投与後における速やかな吸収と高いバイオアベイラビリティが示された薬剤である。リバーロキサバンの化学構造式を図 1.5- 1 に示す。

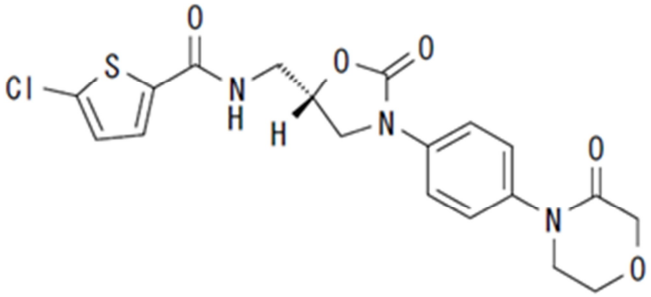


図 1.5- 1　リバーロキサバンの化学構造式

リバーロキサバンについては、多数の国内外臨床試験において、様々な血栓塞栓性疾患に対する治療及び発症／再発抑制効果が示されている。国内では、リバーロキサバン 10mg 及び 15mg のフィルムコーティング錠（販売名：イグザレルト錠 10mg 及び同 15mg）及び細粒分包（販売名：イグザレルト細粒分包 10mg 及び同 15mg）が、以下の効能・効果に対して承認されている。

1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
（以下、SPAF、錠剤：2012 年 1 月 18 日承認、細粒分包：2015 年 9 月 28 日承認）

2. 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制
（以下、成人 DVT／PE-T、錠剤：2015 年 9 月 24 日承認、細粒分包：2015 年 12 月 2 日承認）

2019 年 8 月 14 日には、口腔内崩壊錠 10mg 及び 15mg（販売名：イグザレルト OD 錠 10mg 及び 15mg）を「（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）」として承認申請を行い、2020 年 8 月 6 日に承認を取得した。

1.5.2 小児静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症（以下、VTE）は、深部静脈血栓症（以下、DVT）及び肺塞栓症（以下、PE）／肺血栓塞栓症（PTE）の総称である[1)]。小児では成人に比較して血栓症の頻度が低いとされ、国外の報告によると、小児 VTE の年間発症頻度は小児 1,000 人あたり約 0.01～0.05 件である[2,3,4)]。

しかし、近年、報告例が増加しており[5,6]、医師の小児 VTE に対する認識と診断技術の向上によるものとされている[7]。

小児 VTE 患者と成人 DVT／PE 患者の重要な違いとして、小児では特発性 VTE に比べて続発性 VTE が比較的多いことが挙げられる[8,9]。小児 VTE 患者の主な基礎疾患としては、悪性腫瘍、先天性心疾患及び重症感染症等があり、これらに後天性の危険因子〔仮死、脱水、長期臥床及び中心静脈カテーテル（以下、CVC）留置等〕が付加された場合に発症する VTE が多く[10]、CVC 留置が最も重要な危険因子とされる[8,11]。また CVC 留置は小児において上肢 VTE の割合が成人よりも高い原因にもなっている[12]。上記の基礎疾患を有する新生児及び小児の患者では、水分又は栄養分の補給並びに薬剤の持続投与を目的とする CVC 留置が原因となる血栓性合併症が多いことから、カテーテル関連 VTE が原疾患の治療の妨げとならないようにする治療は重要である。

小児 VTE に対する現在の国外標準治療は、未分画ヘパリン（以下、UFH）、低分子量ヘパリン（以下、LMWH）又はフォンダパリヌクス（以下、FPX）による初期治療と、その後維持期での LMWH 又はビタミン K 拮抗薬（以下、VKA）による継続治療である[13]。

国内で、VTE の初期治療後の継続治療に保険適用上、使用可能な薬剤はワルファリン（日局ワルファリンカリウム錠、ワルファリン顆粒）のみである。ワルファリンは、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）による凝固系のモニタリングが必要である。また薬物相互作用、食事の影響にも配慮を要し、小児患者とその介護者にとっては負担となる。

国内における小児に対する抗凝固療法については、日本循環器学会（JCS）等の「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン」（2012 年）[14]では、「小児の循環器疾患を対象とした抗凝固・抗血小板療法に対するエビデンスは皆無に近いため、限られた情報と経験に基づき個々の施設で独自の方法が選択されているのが現状」と述べられている。一方で、新規抗凝固薬については、「先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン」（2018 年改訂版）[15]でリバーロキサバンの開発にも言及されており、高い期待が窺われる。リバーロキサバンは、成人 DVT／PE 患者の国内外第Ⅲ相試験において、その単剤経口療法〔15mg 1 日 2 回 21 日間投与後、15mg 1 日 1 回（国内）／20mg 1 日 1 回（国外）〕は、標準治療〔UFH（国内）／エノキサパリン（国外）の非経口投与と VKA 経口投与の併用による初期治療、その後の VKA 継続投与〕と比較して遜色のない VTE 再発抑制効果と同程度の出血リスクが確認され、ベネフィットとリスクのバランスが良好であることが示されている。これらのことから、「小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（以下、小児 VTE-T）に対するリバーロキサバンの開発には意義があると考えられた。

1.5.3 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5- 3 に示す（「1.5.6　開発の経緯図」）。

1.5.3.1 品質に関する試験

参照項目：2.3.P、2.5.2、2.7.1

リバーロキサバン製剤としては、イグザレルト錠及び同細粒分包の各 10mg 及び 15mg が、成人適応のために市販されており、口腔内崩壊錠も 2020 年 8 月 6 日に承認されている。一方で、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付医薬審第 1334 号、ICH-E11 ガイドライン）では、「小児に対して正確な投与を可能にし、コンプライアンスを高めるためには小児用製剤が必要である。」及び「様々な製剤、例えば液剤、懸濁剤やチュアブル錠が種々の年齢の小児患者に対し必要もしくは望まれる。これら種々の製剤において異なる薬物含有量が必要となることもある。」と示されている。これらのガイダンスも考慮し、小児 VTE-T の開発に際して、以下が可能となるよう、新たに経口投与可能なドライシロ

ップ（販売名：イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び同 103.4mg）を開発し、医療現場に提供することとした。

- 小児の発育段階での体格（体重）別に細かく設定した用法・用量に広範囲に対応できる。
- 錠剤の服用が困難な幼児の服薬コンプライアンスを向上できる。
- 成人向けの剤形を小児に用いる場合における用量調整のための操作（割錠、粉砕）が不要となる。
- 抗凝固療法における非経口投与（注射）を避けることができる。

本ドライシロップは、投与前に規定された量の水で懸濁した後、投与量に応じた液量（表 1.5- 2）を専用のピペットを用いて測り取り、投与する製剤である（リバーロキサバン 51.7mg／ボトル及び 103.4mg／ボトルの 2 製剤）。それぞれ 50mL 及び 100mL の飲料水（無炭酸水：水道水又はミネラルウォーター） で懸濁し、投与用のシロップ剤 0.1w/v%を調製する。 1 つの製剤（ドライシロップ）として広範な用量範囲〔0.8mg～15mg（国外では 20mg まで）〕での投与が可能となる。なお、体重 30kg 以上の小児では、市販製剤（フィルムコーティング錠及び細粒分包）、2020 年 8 月に成人の既承認効能・効果に対して承認された口腔内崩壊錠、及びドライシロップのすべての製剤を使用可能とする。

イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び同 103.4mg については、安定性試験として、各 3 ロットについて長期保存試験（24 ヵ月間）及び加速試験（6 ヵ月間）での安定性を確認した。36 ヵ月の長期保存データは、審査期間中に提出する予定である。

1.5.3.2 非臨床試験

参照項目：2.4.1

リバーロキサバンの非臨床試験成績の評価は、イグザレルト錠 10mg 及び同錠 15mg の初回承認時（2012 年 1 月、以下、SPAF 承認時）に行なわれており、　幼若動物を用いた毒性試験成績は SPAF 承認時に提出済みである〔幼若ラットを用いた 3 週間反復経口投与によるパイロット試験及び 14 週間反復経口投与試験：SPAF 承認時申請資料（CTD-SPAF）2.6.6.7〕。薬物動態（以下、PK）試験についても、今回の承認申請に際して新たに提出すべき資料はない。

1.5.3.3 臨床試験

リバーロキサバンの小児 VTE-T に関する開発は、欧州連合（以下、EU）において、20[redacted] 年 [redacted] 月に Bayer 社が欧州医薬品庁（以下、EMA）小児医薬品委員会（以下、PDCO）との間で、小児 VTE の治療及び再発抑制に関する[redacted]に関する最初の合意を得た後、改訂のための協議を重ねて進められた。第Ⅰ～Ⅲ相試験を含む [redacted] つの検討事項[redacted]からなる [redacted] について、20[redacted] 年 [redacted] 月に PDCO の[redacted]に関する最終確認を得た。各検討事項の成績は、[redacted] EMA に提出されており、EMA ヒト用医薬品委員会（CHMP）より[redacted]との確認結果を得ている（2.5.1.4.1）。米国においても、リバーロキサバンを Bayer 社と共同開発している Janssen Research & Development 社（以下、JRD 社）が、米国食品医薬品局（以下、FDA）からの[redacted]発出を求める[redacted]を 20[redacted] 年 [redacted] 月に FDA に提出し、協議を重ねた。20[redacted] 年 [redacted] 月に FDA は[redacted]を発出している。

国内においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（総合機構）との対面助言〔[redacted]相談（オーファン以外）、受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日〕を行い（2.5.1.4.2）、国際共同第Ⅱ相試験（試験 14374）及び第Ⅲ相試験（試験 14372）に日本も参加した。試験 14372 では用法・用量の変更や対象患者の拡大（生後 0～6 ヵ月未満の組入れ）も試験実施中に行なわれたが、これらについても総合機構との協議を行っている。

小児 VTE-T の臨床開発は、続発性 VTE の発現率、VTE の発現部位及び各発症要因の寄与度には、成人と小児の間で違いがあるが、静脈血栓形成の病態は共通していることを踏まえ、成人 DVT／PE-T で有効性が示された曝露量を小児で達成することで同様の薬効を期待できるという想定のもと、以下の方針で開発を進めた（[redacted]で目標とした事項については、2.5.1.4.1 参照）。

(1) リバーロキサバン小児開発プログラムでは、高い年齢層から被験者を組入れ、脆弱性を伴う低い年齢層の被験者へと段階的に検討を進める。

(2) 小児においても、成人 DVT／PE-T で有効性及び安全性が確立された用量（非日本人成人に 20mg 1 日 1 回投与）を投与したときと同程度の曝露量が得られるよう、体重で調整した用法・用量を設定し、成人 DVT／PE-T と一貫した成績を小児で示す。

(3) 小児の生理学的薬物速度論（以下、PBPK）モデルからの予測に基づき、最初の第Ⅰ相単回投与試験（試験 12892）の用法・用量を設定し、その後、臨床試験で得られた PK／薬力学（以下、PD）成績に基づき、この PBPK モデルに基づく予測を確認し、用法・用量を修正していくアプローチを用いる。

上記（1）の方針から、小児 VTE-T の第Ⅰ相～第Ⅲ相試験は、高い年齢層から被験者を組入れ、評価を終えた年齢層から順に次相の臨床試験での検討に移行した（図 1.5- 2）。



図 1.5- 2　リバーロキサバンの小児 VTE-T に関する臨床試験の実施時期と対象被験者の年齢層

1.5.3.3.1　第Ⅰ相試験及び生物学的同等性試験

参照項目：　2.5.3、2.7.2.2、2.7.4.1、2.7.6

小児 VTE 患者を対象とした第Ⅰ相試験として、試験 12892 が行われた。試験 17992 では、血栓症の既往を有する小児被験者を対象に、試験 12892 で使用した懸濁剤（旧製剤）に係る投与前の

希釈操作に伴う負担の軽減及び投与過誤の防止を目的として開発されたドライシロップの PK を検討した。このほか、国外では、ドライシロップ開発の過程で、健康成人男性被験者を対象として相対的バイオアベイラビリティを検討した試験 14022、試験 16886 及び試験 17769、投与時の飲水量の影響を評価した試験 17861、ドライシロップ 10mg とフィルムコーティング錠（以下、「錠剤」）10mg 間の生物学的同等性（以下、BE）を検討した試験 19365（空腹時投与）、並びにドライシロップ 20mg と錠剤 20mg 間の BE を検討した試験 19366（食後投与）を実施した（2.7.6.1 ～ 2.7.6.6）。国内でも、総合機構との対面助言〔[redacted]相談、受付番号：[redacted]、実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日〕で協議を行い、ドライシロップ 15mg と錠剤 15mg の BE を検討する試験 20152（空腹時投与）を実施した（2.7.6.7）。

1.5.3.3.1.1 国外第Ⅰ相試験（試験 12892）

参照項目：2.7.6.8

国外第Ⅰ相試験（試験 12892）は、VTE 治療を完了しているものの再発リスクを有すると考えられた小児患者合計 59 例を対象とした非盲検、非対照試験であり、2010 年 11 月～2015 年 7 月に 7 ヵ国で実施された。小児の PBPK モデルからの予測に基づき、非日本人成人 DVT 患者に 10mg 又は 20mg 1 日 1 回経口投与したときと同程度の曝露量が得られるよう体重で調整した用量（それぞれ 10mg 相当量群及び 20mg 相当量群）のリバーロキサバンを、錠剤又は 0.1w/v%懸濁剤（旧製剤）を用いて食後に単回投与し、PK 及び PD を検討した。副次的にリバーロキサバンの安全性と忍容性を評価した。12 歳以上の被験者にはリバーロキサバンの錠剤を投与し、6～12 歳未満の被験者には、治験責任（分担）医師の判断で錠剤又は懸濁剤のいずれかを投与した。6 ヵ月～6 歳未満の被験者には、懸濁剤を体重で調整した用量で経口投与した。治験薬投与は高い年齢層から開始し、年齢層を段階的に下げて評価を進めた。

小児における血漿中リバーロキサバン濃度は、年齢層、投与群及び剤形によらず、PBPK モデルによる拡大予測範囲内であり、PBPK モデルの妥当性が確認された。小児における血漿中リバーロキサバン濃度とプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の各ベースラインからの変化の関係は成人の参照集団の範囲内であった。小児における血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ⅹa 因子活性の間には直線関係が認められた。リバーロキサバンの忍容性は錠剤、懸濁剤によらず良好であり、年齢層、投与群に安全性の明らかな差は認められなかった。死亡は認められなかった。「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は認められなかった。

1.5.3.3.1.2 国外第Ⅰ相試験（試験 17992）

参照項目：2.7.6.9

国外第Ⅰ相試験（試験 17992）は、血栓症の既往を有し、治験薬投与予定日の少なくとも 10 日前に抗凝固療法を完了した小児を対象とした非盲検試験であり、2015 年 11 月～2018 年 5 月に 8 ヵ国で実施された。リバーロキサバンドライシロップを懸濁し、食後に単回経口投与したときの PK 及び PD を検討した。投与量は、第Ⅰ相試験（試験 12892）で用いられた投与量表に基づく 10mg 相当量（A 群）、第Ⅱ相試験（試験 14373 及び 14374）で用いられた投与量表に基づく 10mg 相当量（B 群）及び 0.4mg/kg（C 群）のいずれかとした。被験者の選択基準は、A 群及び B 群では年齢 6 ヵ月～12 歳未満、C 群では年齢 2 ヵ月以上及び体重 3～12kg 未満とした。

年齢層 2 ヵ月～12 歳未満の小児において、懸濁したドライシロップでリバーロキサバンを投与したときの AUC 及び C_{max} は、希釈した懸濁剤及び錠剤（6～12 歳未満に限る）として投与したときと同程度であった。小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースラインからの変化の関係は、以前に実施した試験での小児、成人 DVT 患者及び健康成人被験者での分

布の範囲内であり、小児における血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性の関係についても以前の小児試験の結果と同様であった。懸濁したドライシロップでリバーロキサバンを単回投与したときの忍容性は良好であり、安全性に問題はないと考えられた。

1.5.3.3.1.3 国内生物学的同等性試験（試験 20152）

参照項目：2.7.6.7

国内生物学的同等性試験（試験 20152）は、リバーロキサバンのドライシロップ 15 mgと錠剤 15mg の BE を 2 期クロスオーバー法（休薬期間 5 日間以上）により検討した単施設、無作為化、非盲検試験であり、20[redacted] 年 [redacted] 月に実施された。日本人健康成人男性被験者 44 例に対して、ドライシロップ（試験製剤）及び錠剤（標準製剤）を空腹時に単回経口投与した。

血漿中リバーロキサバン濃度の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の比（ドライシロップ／錠剤）の両側 90%信頼区間（両側 90%CI）はそれぞれ 1.07～1.24 及び 1.02～1.12 と、BE の判定基準 0.80～1.25 の範囲内であり、両製剤間の BE が確認された。

1.5.3.3.1.4 国外生物学的同等性試験（試験 19365 及び試験 19366）

参照項目：2.7.6.5、2.7.6.6

国外において、リバーロキサバンのドライシロップ 10 mgと錠剤 10mg の BE を検討した試験 19365（10mg BE 試験、空腹時投与）、並びにドライシロップ 20mg と錠剤 20mg の BE を検討した試験 19366（20mg BE 試験、食後投与）が、2 期クロスオーバー法（休薬期間 7 日間以上）による単施設、無作為化、非盲検試験として、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月及び [redacted] 月に実施された。いずれも健康成人男性被験者 30 例に対して、ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバンを単回経口投与した。

10mg 空腹時投与、及び 20mg 食後投与時のいずれにおいても、血漿中リバーロキサバン濃度の C_{max}、AUC(0-t_{last})及び AUC の比（ドライシロップ／錠剤）の両側 90%CI は BE の判定基準 0.80～1.25 の範囲内であり、ドライシロップと錠剤の 10mg 製剤間及び 20mg 製剤間でそれぞれ BE が確認された。

1.5.3.3.2 第Ⅰ／Ⅱ相試験及び第Ⅱ相試験

参照項目：2.5.3、2.5.4、2.5.5、2.7.2.2、2.7.3.1、2.7.4.1、2.7.6

小児 VTE 患者における第Ⅱ相試験（EINSTEIN-Jr Phase Ⅱ試験）としては、年齢層 6～12 歳未満及び年齢層 12～18 歳未満の被験者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 14373）、並びに年齢層 6 ヵ月～2 歳未満及び年齢層 2～6 歳未満の被験者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（試験 14374）が、それぞれ 2013 年 2 月～2016 年 9 月に 10 ヵ国、2015 年 1 月～2017 年 4 月に 14 ヵ国で実施された。これらの第Ⅱ相試験は、いずれも血栓形成部位より 3 つのカテゴリーに分類される多様な VTE を発症後少なくとも 2 ヵ月間（カテーテル関連 VTE の場合は少なくとも 6 週間）の非経口抗凝固薬（LMWH、FPX）又は VKA の投与を受けた被験者を対象とした。第Ⅰ相試験（試験 12892）の結果に基づき、治験薬投与は高い年齢層から開始した。いずれの試験においても、非日本人成人 DVT 患者に 20mg 1 日 1 回投与したときと同程度の 1 日曝露量が得られるよう、体重で調整した用量のリバーロキサバンを被験者に 30 日間経口投与した。試験の主要目的は「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合を評価することであり、副次的に再発性症候性 VTE の発現及び「無症候性の血栓像の悪化」、並びに PK 及び PD を評価した。

2 試験とも試験開始時は、各 40 例（年齢層ごとに 10 例／群）以上の被験者をリバーロキサバン群と標準治療群（LMWH、FPX 及び VKA）のいずれかに 1：1 で割付ける国際共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験として実施されたが、被験者数が非常に少なかったため、20[redacted] 年 [redacted] 月に EMA／PDCO と合意した後、非盲検、非対照試験に変更され、対照群への被験者割付けを中止した。

1.5.3.3.2.1 国外第Ⅱ相試験（試験 14373、年齢層：6～18 歳未満）

参照項目：2.7.6.10

試験 14373 では、最終的に 64 例の被験者をリバーロキサバン群及び標準治療群のいずれかに割付け、63 例に 1 回以上の治験薬投与を行った。リバーロキサバン群 43 例の被験者のうち、年齢層 12～18 歳未満の 11 例には錠剤（フィルムコーティング錠 7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg）を 1 日 1 回、6～12 歳未満の 32 例中 13 例には錠剤を 1 日 1 回、19 例には 0.1w/v%懸濁剤を希釈した上で 1 日 2 回、それぞれ 30 日間食後に経口投与した（1 例の同意撤回あり。被験薬に含めていた錠剤 5mg は使用しなかった）。

リバーロキサバン群での有害事象の発現分布は、月経過多を除き、年齢層、剤形によらず同様であった。有害事象による治験薬投与の中止はなく、死亡も認められなかった。年齢層 12～18 歳未満の 3／11 例、年齢層 6～12 歳未満の 1／32 例（懸濁剤投与例）に「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が治験薬投与下で認められたが、「重大な出血事象」は認められなかった。有効性に関して、再発性症候性 VTE、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現は認められなかった。年齢層 6～18 歳未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値及び PK パラメータの個別値は、PBPK モデルからの拡大予測範囲内であった。年齢層 6～18 歳未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースラインからの変化の関係は、成人 DVT 患者の国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び 11528）でみられた範囲内であった。

1.5.3.3.2.2 国際共同第Ⅱ相試験（試験 14374、年齢層：6 ヵ月～6 歳未満）

参照項目：2.7.6.11

試験 14374 では、46 例の被験者をリバーロキサバン群及び標準治療群のいずれかに割付け、治験薬投与を行った。リバーロキサバン群 40 例のうち 25 例は年齢層 2～6 歳未満、15 例は年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（日本人 1 例を含む）であった。リバーロキサバン 0.1w/v%懸濁剤を希釈した上で 1 日 2 回、30 日間食後に経口投与した（2 例の同意撤回、1 例の治験薬投与の途中中止あり）。

リバーロキサバン 30 日間投与の忍容性は良好であり、安全性に問題はなかった。安全性主要評価項目とした「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はいずれも、リバーロキサバンの治験薬投与下で認められなかった。有害事象による治験薬投与の中止はなく、死亡は認められなかった。有効性に関して、再発性症候性 VTE、画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の発現は認められなかった。年齢層 6 ヵ月～6 歳未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度の実測値及び PK パラメータの個別値は、PBPK モデルからの拡大予測範囲内であったが、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の被験者ではリバーロキサバンの曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{trough,ss}$〕が低く、この傾向はベースライン時の体重が 12kg 未満の被験者で顕著であった。年齢層 6 ヵ月～6 歳未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースラインからの変化の関係は、成人 DVT 患者の国外第Ⅱ相試験でみられた範囲内であった。

1.5.3.3.2.3 国外第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 17618、年齢層：0～6 ヵ月未満）

参照項目： 2.7.6.13

国外第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験 17618）は、症候性又は無症候性の動脈又は静脈血栓症を発症した年齢 0～6 ヵ月未満の患者 10 例を対象とした非盲検、非対照試験であり、2015 年 11 月～2017 年 12 月に 7 ヵ国で実施された。非日本人成人 DVT 患者に 20mg 1 日 1 回経口投与したときと同程度の曝露量が得られるよう、体重で調整した用量のリバーロキサバンを被験者各 5 例に 1 日 2 回又は 1 日 3 回、7 日間、食直前又は食直後に経口投与した。1 日の投与回数によらず 1 回あたりの投与量を同じとしたため、1 日 3 回投与の被験者では 1 日 2 回投与より 1 日投与量は 50%高くなった。治験開始時では懸濁剤を希釈してリバーロキサバンを投与していたが、その後、治験実施計画書を改訂し、ドライシロップを用いて投与した。試験の主要目的は、リバーロキサバン 7 日間経口投与時の PK 及び PD の評価であり、副次的に「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイト、並びに再発性症候性 VTE の発現及び「無症候性の血栓像の悪化」を評価した。

リバーロキサバン 7 日間投与において、出血事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はなく、死亡も認められなかった。再発性症候性 VTE 又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントの発現も認められなかった。年齢層 6 ヵ月未満の小児では、体重で調整した用量のリバーロキサバンを 1 日 2 回投与したときの投与数時間後の血漿中リバーロキサバン濃度は、成人 DVT 患者に 10mg 1 日 2 回又は 20mg 1 日 1 回投与したときの濃度範囲の下方に分布し、トラフ濃度は成人 DVT 患者の濃度範囲の下限に分布、又は濃度範囲を下回っていた。このため、年齢層 6 ヵ月未満の小児に対しては、1 日曝露量、特にトラフ濃度を高め、成人 DVT 患者の C_{trough} に近づけるために、1 日 3 回投与が望ましいと判断した。年齢層 6 ヵ月未満の小児における血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースラインからの変化の関係は、成人 DVT 患者でみられた範囲内であった。

1.5.3.3.3 第Ⅲ相試験

1.5.3.3.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）

参照項目：2.5.3、2.5.4、2.5.5、2.5.6、2.7.2.2、2.7.3.1、2.7.4.1、2.7.6.12

国際共同第Ⅲ相試験（EINSTEIN-Jr Phase Ⅲ試験：試験 14372）は、急性 VTE の小児患者を対象とした無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験であり、日本を含む 28 ヵ国が参加し、2014 年 11 月～2019 年 1 月に実施された。試験 14372 では、UFH、LMWH 又は FPX による初期治療を少なくとも 5 日間受けた急性 VTE 患者（年齢層 0 ヵ月～18 歳未満）をリバーロキサバン群及び対照群（UFH、LMWH、FPX 及び VKA を治験参加国の添付文書に準じて投与）のいずれかに 2：1 で割付けた。リバーロキサバン群の被験者には、非日本人成人 DVT 患者に 20mg 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量が得られるよう、体重で調整した用量のリバーロキサバンを錠剤 5mg、10mg、15mg 及び 20mg、並びにドライシロップのいずれかを用いて投与した。治験薬の主要投与期間は 2 歳未満のカテーテル関連 VTE の患者以外では 3 ヵ月とし、治験責任（分担）医師が 3 ヵ月ごとに投与継続を判断し、最長 12 ヵ月間の投与を行った。2 歳未満のカテーテル関連 VTE の患者では主要投与期間を 1 ヵ月とし、その後 1 ヵ月ごとに投与継続を判断し、最長 3 ヵ月間の投与を行った。

試験 14372 における有効性の主要目的は、再発性症候性 VTE の発現を評価することであり、副次的に再発性症候性 VTE 又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントを評価した。安全性の主要目的として「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」を評価した。有効性及び安全性の主要な事象は、被験者のインデックスイベントと

ともに、中央独立判定委員会（CIAC）での評価を受けた。また、リバーロキサバンの PK 及び PD についても評価した。目標症例数は、試験開始時は合計 150 例以上であったが、その後、治験実施計画を改訂し、合計 170 例以上、年齢層 12～18 歳未満で 80 例以上、6～12 歳未満で 30 例以上、2～6 歳未満で 20 例以上、及び 0 ヵ月～2 歳未満で 20 例以上（生後 0～6 ヵ月未満で 12 例以上）とした。最終的に全体で 500 例（リバーロキサバン群：335 例、対照群：165 例）の被験者を割付け、年齢層の分布は 12～18 歳未満が 276 例、6～12 歳未満が 101 例、2～6 歳未満が 69 例、6 ヵ月～2 歳未満が 30 例、0～6 ヵ月が 24 例であった〔最大の解析対象集団（FAS）〕。日本人は 6 例（リバーロキサバン群：4 例、対照群：2 例）含まれており、リバーロキサバン群の 4 歳の 1 例を除いて、いずれも 2 歳未満であった。

インデックスイベントの内訳は、カテーテル関連 VTE が全体集団で 500 例中 127 例（25.4%）、2 歳未満で 54 例中 37 例（68.5%）を占め、低年齢層で多くのカテーテル関連 VTE が認められた。一方、非カテーテル関連 VTE の 256 例（試験全体の 51.2%）では、下肢が 128 例（50.0%）、肺が 80 例（31.3%）、上肢が 23 例（9.0%）と多く認められた。また、全体集団の被験者のうち 117 例（23.4%）は、大脳静脈又は静脈洞の血栓症であった。日本人被験者はいずれもカテーテル関連 VTE の患者であった。

有効性主要評価項目とした再発性症候性 VTE の発現割合は、リバーロキサバン群で 4／335 例（1.2%）、標準治療群で 5／165 例（3.0%）であった〔ハザード比（HR）:0.40、両側 95% CI：0.11～1.41〕。リバーロキサバン群の再発性症候性 VTE 4 例はすべて 50kg 以上であった〔50kg 以上での割合：4／162 例（2.5%）〕。主要投与期間終了時に評価した有効性副次的評価項目（再発性症候性 VTE 又は画像検査上の「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント）の発現割合は、リバーロキサバン群で 5／335 例（1.5%）、対照群で 6／165 例（3.6%）であった（FAS）。日本人では、再発性症候性 VTE 及び「無症候性の血栓像の悪化」は認められず、血栓像の「正常化」又は「改善」がリバーロキサバン群 4 例中 3 例で認められたが、対照群の 2 例では認められなかった。

安全性主要評価項目とした「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合は、主要投与期間では、リバーロキサバン群で 10／329 例（3.0%）、対照群で 3／162 例（1.9%）であった（HR：1.58、両側 95%CI：0.51～6.27）。延長投与も含めた全投与期間でみると、リバーロキサバン群で 13／329 例（4.0%）、対照群で 4／162 例（2.5%）であった。「重大な出血事象」は、主要投与期間中に対照群の 2 例に認められたが、リバーロキサバン群では全投与期間を通じて認められなかった（安全性解析対象集団）。再発性症候性 VTE と「重大な出血事象」の複合エンドポイントである総合有用性評価指標（net clinical benefit）の発現割合はリバーロキサバン群 4／335 例（1.2%）、対照群 7／165 例（4.2%）であった（HR：0.30、両側 95%CI：0.08～0.93、主要投与期間、FAS）。有害事象の発現状況に関して、年齢層による違いは出血事象も含めて認められなかった。治験責任（分担）医師により因果関係が否定されなかった事象は、成人における副作用プロファイルと同様であった。日本人被験者では、「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はいずれも認められなかった。

ドライシロップによるリバーロキサバン投与を受けた 4～18 歳未満の被験者に対する嗜好性及び許容性の調査では、108／130 例（83.1%）が、ドライシロップに対して「好む」又は「わからない」と回答している。なお、投与デバイスの使用に関連がある過量投与又は過少量投与は 4 例に認められたが、総じて治験薬の過量投与及び過少量投与の報告は少なかった。

試験 14372 において、リバーロキサバンの有効性及び安全性は標準治療と比較して良好であり、高い有用性が示された。更に、試験 14372 における安全性評価項目の発現割合は、成人 DVT／PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験〔EINSTEIN-DVT／PE 試験（試験 11702）〕より低く、有効性及び安全性について成人データと一貫した結果が示された。年齢層 0 ヵ月～18 歳未満の

小児のリバーロキサバンの曝露量は、成人の参照集団の範囲内であり、血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースラインからの変化の関係は、成人と小児の間で同様であった。また、0 ヵ月～18 歳未満の小児の PK 及び PK と PD の関係に民族差は認められなかった。

1.5.4　特徴及び有用性

小児 VTE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）を含む開発プログラムにおいて、リバーロキサバンの特徴を示す以下の成績が得られた。

- 体重で調整した用法・用量でリバーロキサバンを投与することにより、生後 0 ヵ月～18 歳未満の小児 VTE 患者において、非日本人成人 DVT 患者にリバーロキサバンを 20mg 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量が達成された。
- 試験 14372 において、リバーロキサバン投与により標準治療と同様の症候性 VTE の再発抑制効果、血栓退縮効果が示された。
- 試験 14372 において、年齢層によらずリバーロキサバン投与の忍容性は良好であり、安全性に問題はないと考えられた。
- 再発性症候性 VTE 及び「重大な出血事象」、及びその複合エンドポイント（総合有用性評価指標）の発現に関する成績は、小児 VTE 患者と成人 DVT／PE 患者で一貫しており、小児 VTE 患者におけるリバーロキサバンの高い有用性は、成人の頑健な臨床試験成績からも支持される。
- 小児用に新たに開発したドライシロップは、小児 VTE 治療において、錠剤の粉砕又は割錠といった行為を必要としない利便性を有し、正確な経口投与を可能とした。更に、ドライシロップは嗜好性及び許容性が高く、患者の服薬コンプライアンスに資する製剤となることが期待される。

なお、体重 30kg 以上の患者では、試験 14372 で検討した錠剤（フィルムコーティング錠）及びドライシロップに加え、錠剤との BE が示されている細粒分包及び口腔内崩壊錠が使用可能となる。

1.5.5　医薬品製造販売承認申請

国際共同第Ⅲ相試験（試験 14372）等の成績に基づき、2019 年 11 月 22 日に EU 加盟国 28 ヵ国で中央認可方式により、「小児静脈血栓塞栓症における標準的な初期抗凝固療法後の治療及び再発抑制」の効能・効果を追加するための承認申請が行われた。

国内においても、上述の臨床試験が構成する臨床データパッケージ（2.5.1.3）により、「小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対するリバーロキサバンの有用性が確認されたものと判断した。したがって、以下に示す申請区分による、効能・効果及び用法・用量を追加するための承認申請を行うこととした（表 1.5- 1）。

表 1.5- 1　承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品、新効能医薬品、新用量医薬品			医療用医薬品、新効能医薬品、新用量医薬品、剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
申請品目	イグザレルト錠 10mg［a］、イグザレルト錠 15mg	イグザレルト細粒分包 10mg［a］、イグザレルト細粒分包 15mg	イグザレルト OD 錠 10mg［a］、イグザレルト OD 錠 15mg	イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg、イグザレルトドライシロップ小児用 103.4mg
効能又は効果［b］	• 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 • 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制 • 小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制			小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
用法及び用量［b］	＜非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制＞ 通常、成人にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10mg1 日 1 回に減量する。 ＜深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制＞ 通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 ＜小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制＞ 通常、体重 30kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。			通常、体重 2.6kg 以上 12kg 未満の小児には下記の用量を 1 回量とし、1 日 3 回食後に経口投与する。体重 12kg 以上 30kg 未満の小児にはリバーロキサバンとして 5 mgを 1 日 2 回、体重 30kg 以上の小児には 15mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。［c］
備考	下線部：イグザレルト錠、イグザレルト細粒分包及びイグザレルト OD 錠の承認事項一部変更承認申請における追加箇所。			新規申請

［a］今回追加する「小児静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」における体重 30kg 以上の患者、及び既承認の「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する「用法及び用量」における 1 回量は 15mg であるが、併用薬剤に応じて 1 回量 10mg を投与する場合があることから、イグザレルト錠 10mg、イグザレルト細粒分包 10mg 及びイグザレルト OD 錠 10mg も申請品目に含めることとした。

［b］審査過程での「効能又は効果」及び「用法及び用量」の変更は、1.8.1.1 及び 1.8.1.2 を参照のこと。

［c］イグザレルトドライシロップ小児用 51.7mg 及び同 103.4mg の「用法及び用量」における投与量表は、添付文書案を参照のこと（1.8）。申請製剤と投与量を、懸濁したシロップ剤の液量も含めて表 1.5- 2 に示す。

表 1.5- 2　申請製剤及び投与量

体重（kg）		FC 錠、細粒分包及び OD 錠の 1 回量	ドライシロップ小児用の 1 回量（懸濁したシロップ剤 0.1w/v%の液量）			1 日用量
最小	最大	1 日 1 回投与	1 日 1 回投与	1 日 2 回投与	1 日 3 回投与	
2.6	＜3				0.8mg（0.8mL）	2.4mg
3	＜4				0.9mg（0.9mL）	2.7mg
4	＜5				1.4mg（1.4mL）	4.2mg
5	＜7				1.6mg（1.6mL）	4.8mg
7	＜8				1.8mg（1.8mL）	5.4mg
8	＜9				2.4mg（2.4mL）	7.2mg
9	＜10				2.8mg（2.8mL）	8.4mg
10	＜12				3.0mg（3.0mL）	9.0mg
12	＜30			5mg（5mL）		10mg
≧30		15mg	15mg（15mL）			15mg

FC 錠：フィルムコーティング錠（イグザレルト錠）、OD 錠：口腔内崩壊錠（イグザレルト OD 錠）

1.5.6 開発の経緯図

試験		
項目		実施
物理化学的性質並びに規格及び試験方法		国外
安定性（製剤）		
臨床試験	第Ⅰ相（成人）	国外
	（小児）	国外
	（生物学的同等性）	国外
		国内
	第Ⅰ／Ⅱ相	国外
	第Ⅱ相	国外
		国際共同
	第Ⅲ相	国際共同

[redacted]

図 1.5- 3　リバーロキサバンの開発の経緯

1.5.7 その他の効能又は効果に関する臨床開発状況

小児 VTE-T 以外の小児適応に対するリバーロキサバンの開発として、[redacted]を実施中である。この開発は、[redacted]FDA[redacted]

国内においても、[redacted]これを受けて、[redacted]

1.5.7.1 [redacted]

1.5.8 参考文献

1) 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：伊藤正明）、肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017 年改訂版） 2018 年 3 月 23 日発行

2) Tuckuviene R et al., J Pediatr 2011:159:663-669

3) van Ommen CH et al., J Pediatr 2001:139:676-681

4) Stein PD et al., J Pediatr 2004:145:563-565

5) Chan AKC et al., Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012:2012:439-443

6) 川口千晴ら、Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol 2012:21:5-13

7) Raffini L et al., Pediatrics 2009:124:1001-1008

8) 長江千愛ら、日本小児血液学会誌 2008:22:215-225

9) Andrew M et al., Blood 1994:83:1251-1257

10) 瀧正志、日本血栓止血学会誌 2004:15:349-354

11) Chan A et al., Thromb J 2018:16:29

12) Chalmers EA, Thromb Res 2006:118:3-12

13) Monagle P et al., Chest 2012:141:e737S-e801S

14) 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：佐地勉）、小児期心疾患における薬物療法ガイドライン．循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2012:89-271

15) 日本循環器学会ほか合同研究班（班長：安河内聰）、先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018 年改訂版） 2019 年 8 月 7 日発行

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

欧州連合において、効能・効果「小児静脈血栓塞栓症における標準的な初期抗凝固療法後の治療及び再発抑制」に対する承認申請が 2019 年 11 月 22 日に行われた。

外国で承認されている効能・効果は、**表 1.6.1- 1** に示す。

表 1.6.1- 1　リバーロキサバンの承認効能・効果、承認製剤及び承認国数表（2019 年 12 月 1 日時点）

効能・効果	承認製剤	承認国数
非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	錠剤 15mg 及び 20 mg [a]	欧州連合及び米国等、130 ヵ国 [b] 以上
下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制	錠剤 10mg	欧州連合及び米国等、130 ヵ国 [b]
深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制	錠剤 15mg 及び 20mg	欧州連合及び米国等、120 ヵ国 [b] 以上
深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制（6 ヵ月間以上の抗凝固療法終了後）	錠剤 10 mg	欧州連合及び米国等、40 ヵ国 [c] 以上
急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制 [e]	錠剤 2.5mg	欧州連合等、90 ヵ国 [c] 以上
冠動脈疾患患者又は末梢動脈疾患患者におけるアテローム性血栓性イベントの抑制 [e]	錠剤 2.5 mg	欧州連合及び米国等、70 ヵ国 [d] 以上

[a] 台湾では、10 mg錠も、当該効能・効果で、腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス≦ 49mL/min）に対する使用が承認されている。

[b] 英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含む

[c] 英国、ドイツ、フランスを含む

[d] 英国、ドイツ、フランス、オーストラリアを含む

[e] 欧州連合における承認効能・効果は、「アスピリンのみとの併用、もしくはクロピドグレル又はチクロピジンのいずれかとアスピリンとの併用による、心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」である。

1.6.2 主たる使用国での添付文書

イグザレルト錠 10mg 及び 15mg、並びにイグザレルト細粒分包 10mg 及び 15mg の国内承認効能・効果である「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」

及び「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対応する効能・効果の承認を国外で取得している製剤は、Xarelto 錠 15mg 及び 20mg である。

これらの欧州連合の製品概要（Summary of Product Characteristics）、米国の添付文書（Prescribing information）、及び企業中核データシート（CCDS）を添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 15 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 15 mg rivaroxaban.

Excipient with known effect
Each film-coated tablet contains 24.13 mg lactose (as monohydrate), see section 4.4.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Red, round biconvex tablets (6 mm diameter, 9 mm radius of curvature) marked with the BAYER-cross on one side and "15" and a triangle on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors, such as congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischaemic attack.

Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults. (See section 4.4 for haemodynamically unstable PE patients.)

4.2 Posology and method of administration

Posology
Prevention of stroke and systemic embolism
The recommended dose is 20 mg once daily, which is also the recommended maximum dose.

Therapy with Xarelto should be continued long term provided the benefit of prevention of stroke and systemic embolism outweighs the risk of bleeding (see section 4.4).

If a dose is missed the patient should take Xarelto immediately and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE
The recommended dose for the initial treatment of acute DVT or PE is 15 mg twice daily for the first three weeks followed by 20 mg once daily for the continued treatment and prevention of recurrent DVT and PE.

Short duration of therapy (at least 3 months) should be considered in patients with DVT or PE provoked by major transient risk factors (i.e. recent major surgery or trauma). Longer duration of therapy should be considered in patients with provoked DVT or PE not related to major transient risk factors, unprovoked DVT or PE, or a history of recurrent DVT or PE.

When extended prevention of recurrent DVT and PE is indicated (following completion of at least 6 months therapy for DVT or PE), the recommended dose is 10 mg once daily. In patients in whom the risk of recurrent DVT or PE is considered high, such as those with complicated comorbidities, or who have developed recurrent DVT or PE on extended prevention with Xarelto 10 mg once daily, a dose of Xarelto 20 mg once daily should be considered.

The duration of therapy and dose selection should be individualised after careful assessment of the treatment benefit against the risk for bleeding (see section 4.4).

	Time period	**Dosing schedule**	**Total daily dose**
Treatment and prevention of recurrent DVT and PE	Day 1 - 21	15 mg twice daily	30 mg
	Day 22 onwards	20 mg once daily	20 mg
Prevention of recurrent DVT and PE	Following completion of at least 6 months therapy for DVT or PE	10 mg once daily or 20 mg once daily	10 mg or 20 mg

To support the dose switch from 15 mg to 20 mg after Day 21 a first 4 weeks treatment initiation pack of Xarelto for treatment of DVT/PE is available.

If a dose is missed during the 15 mg twice daily treatment phase (day 1 - 21), the patient should take Xarelto immediately to ensure intake of 30 mg Xarelto per day. In this case two 15 mg tablets may be taken at once. The patient should continue with the regular 15 mg twice daily intake as recommended on the following day.

If a dose is missed during the once daily treatment phase, the patient should take Xarelto immediately, and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

Converting from Vitamin K Antagonists (VKA) to Xarelto
For patients treated for prevention of stroke and systemic embolism, VKA treatment should be stopped and Xarelto therapy should be initiated when the International Normalised Ratio (INR) is ≤ 3.0.
For patients treated for DVT, PE and prevention of recurrence, VKA treatment should be stopped and Xarelto therapy should be initiated once the INR is ≤ 2.5.
When converting patients from VKAs to Xarelto, INR values will be falsely elevated after the intake of Xarelto. The INR is not valid to measure the anticoagulant activity of Xarelto, and therefore should not be used (see section 4.5).

Converting from Xarelto to Vitamin K antagonists (VKA)
There is a potential for inadequate anticoagulation during the transition from Xarelto to VKA. Continuous adequate anticoagulation should be ensured during any transition to an alternate anticoagulant. It should be noted that Xarelto can contribute to an elevated INR.
In patients converting from Xarelto to VKA, VKA should be given concurrently until the INR is ≥ 2.0. For the first two days of the conversion period, standard initial dosing of VKA should be used followed by VKA dosing, as guided by INR testing. While patients are on both Xarelto and VKA the INR should not be tested earlier than 24 hours after the previous dose but prior to the next dose of Xarelto. Once Xarelto is discontinued INR testing may be done reliably at least 24 hours after the last dose (see sections 4.5 and 5.2).

Converting from parenteral anticoagulants to Xarelto
For patients currently receiving a parenteral anticoagulant, discontinue the parenteral anticoagulant and start Xarelto 0 to 2 hours before the time that the next scheduled administration of the parenteral medicinal product (e.g. low molecular weight heparins) would be due or at the time of discontinuation of a continuously administered parenteral medicinal product (e.g. intravenous unfractionated heparin).

Converting from Xarelto to parenteral anticoagulants
Give the first dose of parenteral anticoagulant at the time the next Xarelto dose would be taken.

Special populations
Renal impairment
Limited clinical data for patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) indicate that rivaroxaban plasma concentrations are significantly increased. Therefore, Xarelto is to be used with caution in these patients. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections 4.4 and 5.2).

In patients with moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or severe (creatinine clearance 15-29 ml/min) renal impairment the following dose recommendations apply:

- For the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, the recommended dose is 15 mg once daily (see section 5.2).

- For the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE: patients should be treated with 15 mg twice daily for the first 3 weeks. Thereafter, when the recommended dose is 20 mg once daily, a reduction of the dose from 20 mg once daily to 15 mg once daily should be considered if the patient's assessed risk for bleeding outweighs the risk for recurrent DVT and PE. The recommendation for the use of 15 mg is based on PK modelling and has not been studied in this clinical setting (see sections 4.4, 5.1 and 5.2).
  When the recommended dose is 10 mg once daily, no dose adjustment from the recommended dose is necessary.

No dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 - 80 ml/min) (see section 5.2).

Hepatic impairment
Xarelto is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see sections 4.3 and 5.2).

Elderly population
No dose adjustment (see section 5.2)

Body weight
No dose adjustment (see section 5.2)

Gender
No dose adjustment (see section 5.2)

Paediatric population
The safety and efficacy of Xarelto in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. Therefore, Xarelto is not recommended for use in children below 18 years of age.

Patients undergoing cardioversion
Xarelto can be initiated or continued in patients who may require cardioversion.
For transesophageal echocardiogram (TEE) guided cardioversion in patients not previously treated with anticoagulants, Xarelto treatment should be started at least 4 hours before cardioversion to ensure

adequate anticoagulation (see sections 5.1 and 5.2). For all patients, confirmation should be sought prior to cardioversion that the patient has taken Xarelto as prescribed. Decisions on initiation and duration of treatment should take established guideline recommendations for anticoagulant treatment in patients undergoing cardioversion into account.

Patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI (percutaneous coronary intervention) with stent placement
There is limited experience of a reduced dose of 15 mg Xarelto once daily (or 10 mg Xarelto once daily for patients with moderate renal impairment [creatinine clearance 30 - 49 ml/min]) in addition to a P2Y12 inhibitor for a maximum of 12 months in patients with non-valvular atrial fibrillation who require oral anticoagulation and undergo PCI with stent placement (see sections 4.4 and 5.1).

Method of administration
Xarelto is for oral use.
The tablets are to be taken with food (see section 5.2).

For patients who are unable to swallow whole tablets, Xarelto tablet may be crushed and mixed with water or apple puree immediately prior to use and administered orally. After the administration of crushed Xarelto 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should be immediately followed by food.
The crushed Xarelto tablet may also be given through gastric tubes after confirmation of the correct gastric placement of the tube. The crushed tablet should be administered in a small amount of water via a gastric tube after which it should be flushed with water. After the administration of crushed Xarelto 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should then be immediately followed by enteral feeding (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active clinically significant bleeding.

Lesion or condition, if considered to be a significant risk for major bleeding. This may include current or recent gastrointestinal ulceration, presence of malignant neoplasms at high risk of bleeding, recent brain or spinal injury, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, recent intracranial haemorrhage, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities.

Concomitant treatment with any other anticoagulants, e.g. unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (enoxaparin, dalteparin, etc.), heparin derivatives (fondaparinux, etc.), oral anticoagulants (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, etc.) except under specific circumstances of switching anticoagulant therapy (see section 4.2) or when UFH is given at doses necessary to maintain an open central venous or arterial catheter (see section 4.5).

Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 5.2).

Pregnancy and breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Clinical surveillance in line with anticoagulation practice is recommended throughout the treatment period.

Haemorrhagic risk
As with other anticoagulants, patients taking Xarelto are to be carefully observed for signs of bleeding. It is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of haemorrhage. Xarelto administration should be discontinued if severe haemorrhage occurs.

In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary including abnormal vaginal or increased menstrual bleeding) and anaemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding and quantify the clinical relevance of overt bleeding, as judged to be appropriate.

Several sub-groups of patients, as detailed below, are at increased risk of bleeding. These patients are to be carefully monitored for signs and symptoms of bleeding complications and anaemia after initiation of treatment (see section 4.8).
Any unexplained fall in haemoglobin or blood pressure should lead to a search for a bleeding site.

Although treatment with rivaroxaban does not require routine monitoring of exposure, rivaroxaban levels measured with a calibrated quantitative anti-factor Xa assay may be useful in exceptional situations where knowledge of rivaroxaban exposure may help to inform clinical decisions, e.g. overdose and emergency surgery (see sections 5.1 and 5.2).

Renal impairment
In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) rivaroxaban plasma levels may be significantly increased (1.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk. Xarelto is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections 4.2 and 5.2).
Xarelto should be used with caution in patients with renal impairment concomitantly receiving other medicinal products which increase rivaroxaban plasma concentrations (see section 4.5).

Interaction with other medicinal products
The use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics (such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir). These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp and therefore may increase rivaroxaban plasma concentrations to a clinically relevant degree (2.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk (see section 4.5).

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with medicinal products affecting haemostasis such as non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs), acetylsalicylic acid and platelet aggregation inhibitors or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). For patients at risk of ulcerative gastrointestinal disease an appropriate prophylactic treatment may be considered (see section 4.5).

Other haemorrhagic risk factors
As with other antithrombotics, rivaroxaban is not recommended in patients with an increased bleeding risk such as:
- congenital or acquired bleeding disorders
- uncontrolled severe arterial hypertension
- other gastrointestinal disease without active ulceration that can potentially lead to bleeding complications (e.g. inflammatory bowel disease, oesophagitis, gastritis and gastroesophageal reflux disease)
- vascular retinopathy
- bronchiectasis or history of pulmonary bleeding

Patients with prosthetic valves
Rivaroxaban should not be used for thromboprophylaxis in patients having recently undergone transcatheter aortic valve replacement (TAVR). Safety and efficacy of Xarelto have not been studied in patients with prosthetic heart valves; therefore, there are no data to support that Xarelto provides adequate anticoagulation in this patient population. Treatment with Xarelto is not recommended for these patients.

Patients with antiphospholipid syndrome
Direct acting Oral Anticoagulants (DOACs) including rivaroxaban are not recommended for patients with a history of thrombosis who are diagnosed with antiphospholipid syndrome. In particular for patients that are triple positive (for lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies), treatment with DOACs could be associated with increased rates of recurrent thrombotic events compared with vitamin K antagonist therapy.

Patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement
Clinical data are available from an interventional study with the primary objective to assess safety in patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement. Data on efficacy in this population are limited (see sections 4.2 and 5.1). No data are available for such patients with a history of stroke/ transient ischaemic attack (TIA).

Haemodynamically unstable PE patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy
Xarelto is not recommended as an alternative to unfractionated heparin in patients with pulmonary embolism who are haemodynamically unstable or may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy since the safety and efficacy of Xarelto have not been established in these clinical situations.

Spinal/epidural anaesthesia or puncture
When neuraxial anaesthesia (spinal/epidural anaesthesia) or spinal/epidural puncture is employed, patients treated with antithrombotic agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal haematoma which can result in long-term or permanent paralysis. The risk of these events may be increased by the post-operative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of medicinal products affecting haemostasis. The risk may also be increased by traumatic or repeated epidural or spinal puncture. Patients are to be frequently monitored for signs and symptoms of neurological impairment (e.g. numbness or weakness of the legs, bowel or bladder dysfunction). If neurological compromise is noted, urgent diagnosis and treatment is necessary. Prior to neuraxial intervention the physician should consider the potential benefit versus the risk in anticoagulated patients or in patients to be anticoagulated for thromboprophylaxis. There is no clinical experience with the use of 15 mg rivaroxaban in these situations.
To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of rivaroxaban and neuraxial (epidural/spinal) anaesthesia or spinal puncture, consider the pharmacokinetic profile of rivaroxaban. Placement or removal of an epidural catheter or lumbar puncture is best performed when the anticoagulant effect of rivaroxaban is estimated to be low. However, the exact timing to reach a sufficiently low anticoagulant effect in each patient is not known.
For the removal of an epidural catheter and based on the general PK characteristics at least 2x half-life, i.e. at least 18 hours in young patients and 26 hours in elderly patients should elapse after the last administration of rivaroxaban (see section 5.2). Following removal of the catheter, at least 6 hours should elapse before the next rivaroxaban dose is administered.
If traumatic puncture occurs the administration of rivaroxaban is to be delayed for 24 hours.

Dosing recommendations before and after invasive procedures and surgical intervention
If an invasive procedure or surgical intervention is required, Xarelto 15 mg should be stopped at least 24 hours before the intervention, if possible and based on the clinical judgement of the physician.
If the procedure cannot be delayed the increased risk of bleeding should be assessed against the urgency of the intervention.

Xarelto should be restarted as soon as possible after the invasive procedure or surgical intervention provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established as determined by the treating physician (see section 5.2).

Elderly population
Increasing age may increase haemorrhagic risk (see section 5.2).

Dermatological reactions
Serious skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and DRESS syndrome, have been reported during post-marketing surveillance in association with the use of rivaroxaban (see section 4.8). Patients appear to be at highest risk for these reactions early in the course of therapy: the onset of the reaction occurring in the majority of cases within the first weeks of treatment. Rivaroxaban should be discontinued at the first appearance of a severe skin rash (e.g. spreading, intense and/or blistering), or any other sign of hypersensitivity in conjunction with mucosal lesions.

Information about excipients
Xarelto contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

CYP3A4 and P-gp inhibitors
Co-administration of rivaroxaban with ketoconazole (400 mg once a day) or ritonavir (600 mg twice a day) led to a 2.6 fold / 2.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.7 fold / 1.6 fold increase in mean rivaroxaban C_{max}, with significant increases in pharmacodynamic effects which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors. These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (see section 4.4).

Active substances strongly inhibiting only one of the rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Clarithromycin (500 mg twice a day), for instance, considered as a strong CYP3A4 inhibitor and moderate P-gp inhibitor, led to a 1.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.4 fold increase in C_{max}. The interaction with clarithromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

Erythromycin (500 mg three times a day), which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3 fold increase in mean rivaroxaban AUC and C_{max}. The interaction with erythromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.
In subjects with mild renal impairment erythromycin (500 mg three times a day) led to a 1.8 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. In subjects with moderate renal impairment, erythromycin led to a 2.0 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. The effect of erythromycin is additive to that of renal impairment (see section 4.4).

Fluconazole (400 mg once daily), considered as a moderate CYP3A4 inhibitor, led to a 1.4 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.3 fold increase in mean C_{max}. The interaction with fluconazole is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

Given the limited clinical data available with dronedarone, co-administration with rivaroxaban should be avoided.

Anticoagulants
After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with rivaroxaban (10 mg single dose) an additive effect on anti-factor Xa activity was observed without any additional effects on clotting tests (PT, aPTT). Enoxaparin did not affect the pharmacokinetics of rivaroxaban.
Due to the increased bleeding risk care is to be taken if patients are treated concomitantly with any other anticoagulants (see sections 4.3 and 4.4).

NSAIDs/platelet aggregation inhibitors
No clinically relevant prolongation of bleeding time was observed after concomitant administration of rivaroxaban (15 mg) and 500 mg naproxen. Nevertheless, there may be individuals with a more pronounced pharmacodynamic response.
No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with 500 mg acetylsalicylic acid.
Clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg maintenance dose) did not show a pharmacokinetic interaction with rivaroxaban (15 mg) but a relevant increase in bleeding time was observed in a subset of patients which was not correlated to platelet aggregation, P-selectin or GPIIb/IIIa receptor levels.
Care is to be taken if patients are treated concomitantly with NSAIDs (including acetylsalicylic acid) and platelet aggregation inhibitors because these medicinal products typically increase the bleeding risk (see section 4.4).

SSRIs/SNRIs
As with other anticoagulants the possibility may exist that patients are at increased risk of bleeding in case of concomitant use with SSRIs or SNRIs due to their reported effect on platelets. When concomitantly used in the rivaroxaban clinical programme, numerically higher rates of major or non-major clinically relevant bleeding were observed in all treatment groups.

Warfarin
Converting patients from the vitamin K antagonist warfarin (INR 2.0 to 3.0) to rivaroxaban (20 mg) or from rivaroxaban (20 mg) to warfarin (INR 2.0 to 3.0) increased prothrombin time/INR (Neoplastin) more than additively (individual INR values up to 12 may be observed), whereas effects on aPTT, inhibition of factor Xa activity and endogenous thrombin potential were additive.
If it is desired to test the pharmacodynamic effects of rivaroxaban during the conversion period, anti-factor Xa activity, PiCT, and Heptest can be used as these tests were not affected by warfarin. On the fourth day after the last dose of warfarin, all tests (including PT, aPTT, inhibition of factor Xa activity and ETP) reflected only the effect of rivaroxaban.
If it is desired to test the pharmacodynamic effects of warfarin during the conversion period, INR measurement can be used at the C_{trough} of rivaroxaban (24 hours after the previous intake of rivaroxaban) as this test is minimally affected by rivaroxaban at this time point.
No pharmacokinetic interaction was observed between warfarin and rivaroxaban.

CYP3A4 inducers
Co-administration of rivaroxaban with the strong CYP3A4 inducer rifampicin led to an approximate 50% decrease in mean rivaroxaban AUC, with parallel decreases in its pharmacodynamic effects. The concomitant use of rivaroxaban with other strong CYP3A4 inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort *(Hypericum perforatum)*) may also lead to reduced rivaroxaban plasma concentrations. Therefore, concomitant administration of strong CYP3A4 inducers should be avoided unless the patient is closely observed for signs and symptoms of thrombosis.

Other concomitant therapies
No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with midazolam (substrate of CYP3A4), digoxin (substrate of P-gp), atorvastatin (substrate of CYP3A4 and P-gp) or omeprazole (proton pump inhibitor). Rivaroxaban neither inhibits nor induces any major CYP isoforms like CYP3A4.

Laboratory parameters
Clotting parameters (e.g. PT, aPTT, HepTest) are affected as expected by the mode of action of rivaroxaban (see section 5.1).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
Safety and efficacy of Xarelto have not been established in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Due to the potential reproductive toxicity, the intrinsic risk of bleeding and the evidence that rivaroxaban passes the placenta, Xarelto is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).
Women of child-bearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with rivaroxaban.

Breast-feeding
Safety and efficacy of Xarelto have not been established in breast-feeding women. Data from animals indicate that rivaroxaban is secreted into milk. Therefore Xarelto is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3). A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from therapy.

Fertility
No specific studies with rivaroxaban in humans have been conducted to evaluate effects on fertility. In a study on male and female fertility in rats no effects were seen (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Xarelto has minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions like syncope (frequency: uncommon) and dizziness (frequency: common) have been reported (see section 4.8). Patients experiencing these adverse reactions should not drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The safety of rivaroxaban has been evaluated in thirteen phase III studies including 53,103 patients exposed to rivaroxaban (see Table 1).

Table 1: Number of patients studied, total daily dose and maximum treatment duration in phase III studies

Indication	Number of patients*	Total daily dose	Maximum treatment duration
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6,097	10 mg	39 days
Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients	3,997	10 mg	39 days
Treatment of DVT, PE and prevention of recurrence	6,790	Day 1 - 21: 30 mg Day 22 and onwards: 20 mg After at least 6 months: 10 mg or 20 mg	21 months
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	7,750	20 mg	41 months
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	10,225	5 mg or 10 mg respectively, co-administered with either ASA or ASA plus clopidogrel or ticlopidine	31 months
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	18,244	5 mg co-administered with ASA or 10 mg alone	47 months

* Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban

The most commonly reported adverse reactions in patients receiving rivaroxaban were bleedings (see section 4.4. and 'Description of selected adverse reactions' below) (Table 2). The most commonly reported bleedings were epistaxis (4.5 %) and gastrointestinal tract haemorrhage (3.8 %).

Table 2: Bleeding* and anaemia events rates in patients exposed to rivaroxaban across the completed phase III studies

Indication	Any bleeding	Anaemia
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6.8% of patients	5.9% of patients
Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients	12.6% of patients	2.1% of patients
Treatment of DVT, PE and prevention of recurrence	23% of patients	1.6% of patients
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	28 per 100 patient years	2.5 per 100 patient years
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	22 per 100 patient years	1.4 per 100 patient years
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	6.7 per 100 patient years	0.15 per 100 patient years**

* For all rivaroxaban studies all bleeding events are collected, reported and adjudicated.

** In the COMPASS study, there is a low anaemia incidence as a selective approach to adverse event collection was applied

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of adverse reactions reported with Xarelto are summarised in Table 3 below by system organ class (in MedDRA) and by frequency.

Frequencies are defined as:
very common (≥ 1/10)
common (≥ 1/100 to < 1/10)
uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)
very rare (< 1/10,000)
not known (cannot be estimated from the available data)

Table 3: All adverse reactions reported in patients in phase III clinical trials or through post-marketing use*

Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocytosis (incl. platelet count increased)[A], Thrombocytopenia			
Immune system disorders				
	Allergic reaction, dermatitis allergic, Angioedema and allergic oedema		Anaphylactic reactions including anaphylactic shock	
Nervous system disorders				
Dizziness, headache	Cerebral and intracranial haemorrhage, syncope			

Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Eye disorders				
Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)				
Cardiac disorders				
	Tachycardia			
Vascular disorders				
Hypotension, haematoma				
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Epistaxis, haemoptysis				
Gastrointestinal disorders				
Gingival bleeding, gastrointestinal tract haemorrhage (incl. rectal haemorrhage), gastrointestinal and abdominal pains, dyspepsia, nausea, constipation[A], diarrhoea, vomiting[A]	Dry mouth			
Hepatobiliary disorders				
Increase in transaminases	Hepatic impairment, Increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase[A], increased GGT[A]	Jaundice, Bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT), Cholestasis, Hepatitis (incl. hepatocellular injury)		
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Pruritus (incl. uncommon cases of generalised pruritus), rash, ecchymosis, cutaneous and subcutaneous haemorrhage	Urticaria		Stevens-Johnson syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis , DRESS syndrome	
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Pain in extremity[A]	Haemarthrosis	Muscle haemorrhage		Compartment syndrome secondary to a bleeding

Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Renal and urinary disorders				
Urogenital tract haemorrhage (incl. haematuria and menorrhagia[B]), renal impairment (incl. blood creatinine increased, blood urea increased)				Renal failure/acute renal failure secondary to a bleeding sufficient to cause hypoperfusion
General disorders and administration site conditions				
Fever[A], peripheral oedema, decreased general strength and energy (incl. fatigue and asthenia)	Feeling unwell (incl. malaise)	Localised oedema[A]		
Investigations				
	Increased LDH[A], increased lipase[A], increased amylase[A]			
Injury, poisoning and procedural complications				
Postprocedural haemorrhage (incl. postoperative anaemia, and wound haemorrhage), contusion, wound secretion[A]		Vascular pseudoaneurysm[C]		

A: observed in prevention of VTE in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery

B: observed in treatment of DVT, PE and prevention of recurrence as very common in women < 55 years

C: observed as uncommon in prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS (following percutaneous coronary intervention)

* A pre-specified selective approach to adverse event collection was applied. As incidence of adverse reactions did not increase and no new adverse reaction was identified, COMPASS study data were not included for frequency calculation in this table.

Description of selected adverse reactions

Due to the pharmacological mode of action, the use of Xarelto may be associated with an increased risk of occult or overt bleeding from any tissue or organ which may result in post haemorrhagic anaemia. The signs, symptoms, and severity (including fatal outcome) will vary according to the location and degree or extent of the bleeding and/or anaemia (see section 4.9 “Management of bleeding”). In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary including abnormal vaginal or increased menstrual bleeding) and anaemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding and quantify the clinical relevance of overt bleeding, as judged to be appropriate. The risk of bleedings may be increased in certain patient groups, e.g. those patients with uncontrolled severe arterial hypertension and/or on concomitant treatment affecting haemostasis (see section 4.4 “Haemorrhagic risk”). Menstrual bleeding may be intensified and/or prolonged. Haemorrhagic complications may present as weakness, paleness, dizziness, headache or unexplained

swelling, dyspnoea and unexplained shock. In some cases as a consequence of anaemia, symptoms of cardiac ischaemia like chest pain or angina pectoris have been observed.
Known complications secondary to severe bleeding such as compartment syndrome and renal failure due to hypoperfusion have been reported for Xarelto. Therefore, the possibility of haemorrhage is to be considered in evaluating the condition in any anticoagulated patient.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Rare cases of overdose up to 600 mg have been reported without bleeding complications or other adverse reactions. Due to limited absorption a ceiling effect with no further increase in average plasma exposure is expected at supratherapeutic doses of 50 mg rivaroxaban or above.
A specific antidote antagonising the pharmacodynamic effect of rivaroxaban is not available.
The use of activated charcoal to reduce absorption in case of rivaroxaban overdose may be considered.

Management of bleeding
Should a bleeding complication arise in a patient receiving rivaroxaban, the next rivaroxaban administration should be delayed or treatment should be discontinued as appropriate. Rivaroxaban has a half-life of approximately 5 to 13 hours (see section 5.2). Management should be individualised according to the severity and location of the haemorrhage. Appropriate symptomatic treatment could be used as needed, such as mechanical compression (e.g. for severe epistaxis), surgical haemostasis with bleeding control procedures, fluid replacement and haemodynamic support, blood products (packed red cells or fresh frozen plasma, depending on associated anaemia or coagulopathy) or platelets.
If bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of a specific procoagulant reversal agent should be considered, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor VIIa (r-FVIIa). However, there is currently very limited clinical experience with the use of these medicinal products in individuals receiving rivaroxaban. The recommendation is also based on limited non-clinical data. Re-dosing of recombinant factor VIIa shall be considered and titrated depending on improvement of bleeding. Depending on local availability, a consultation with a coagulation expert should be considered in case of major bleedings (see section 5.1).

Protamine sulphate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. There is limited experience with tranexamic acid and no experience with aminocaproic acid and aprotinin in individuals receiving rivaroxaban. There is neither scientific rationale for benefit nor experience with the use of the systemic haemostatic desmopressin in individuals receiving rivaroxaban. Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agents, direct factor Xa inhibitors, ATC code: B01AF01

Mechanism of action
Rivaroxaban is a highly selective direct factor Xa inhibitor with oral bioavailability. Inhibition of factor Xa interrupts the intrinsic and extrinsic pathway of the blood coagulation cascade, inhibiting both thrombin formation and development of thrombi. Rivaroxaban does not inhibit thrombin (activated factor II) and no effects on platelets have been demonstrated.

Pharmacodynamic effects

Dose-dependent inhibition of factor Xa activity was observed in humans. Prothrombin time (PT) is influenced by rivaroxaban in a dose dependent way with a close correlation to plasma concentrations (r value equals 0.98) if Neoplastin is used for the assay. Other reagents would provide different results. The readout for PT is to be done in seconds, because the INR is only calibrated and validated for coumarins and cannot be used for any other anticoagulant.

In patients receiving rivaroxaban for treatment of DVT and PE and prevention of recurrence, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 2 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) for 15 mg rivaroxaban twice daily ranged from 17 to 32 s and for 20 mg rivaroxaban once daily from 15 to 30 s. At trough (8 - 16 h after tablet intake) the 5/95 percentiles for 15 mg twice daily ranged from 14 to 24 s and for 20 mg once daily (18 - 30 h after tablet intake) from 13 to 20 s.

In patients with non-valvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 1 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) in patients treated with 20 mg once daily ranged from 14 to 40 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 10 to 50 s. At trough (16 - 36 h after tablet intake) the 5/95 percentiles in patients treated with 20 mg once daily ranged from 12 to 26 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 12 to 26 s.

In a clinical pharmacology study on the reversal of rivaroxaban pharmacodynamics in healthy adult subjects (n=22), the effects of single doses (50 IU/kg) of two different types of PCCs, a 3-factor PCC (Factors II, IX and X) and a 4-factor PCC (Factors II, VII, IX and X) were assessed. The 3-factor PCC reduced mean Neoplastin PT values by approximately 1.0 second within 30 minutes, compared to reductions of approximately 3.5 seconds observed with the 4-factor PCC. In contrast, the 3-factor PCC had a greater and more rapid overall effect on reversing changes in endogenous thrombin generation than the 4-factor PCC (see section 4.9).

The activated partial thromboplastin time (aPTT) and HepTest are also prolonged dose-dependently; however, they are not recommended to assess the pharmacodynamic effect of rivaroxaban. There is no need for monitoring of coagulation parameters during treatment with rivaroxaban in clinical routine. However, if clinically indicated rivaroxaban levels can be measured by calibrated quantitative anti-factor Xa tests (see section 5.2).

Clinical efficacy and safety

Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation

The Xarelto clinical programme was designed to demonstrate the efficacy of Xarelto for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation.

In the pivotal double-blind ROCKET AF study, 14,264 patients were assigned either to Xarelto 20 mg once daily (15 mg once daily in patients with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or to warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0). The median time on treatment was 19 months and overall treatment duration was up to 41 months.

34.9% of patients were treated with acetylsalicylic acid and 11.4% were treated with class III antiarrhythmic including amiodarone.

Xarelto was non-inferior to warfarin for the primary composite endpoint of stroke and non-CNS systemic embolism. In the per-protocol population on treatment, stroke or systemic embolism occurred in 188 patients on rivaroxaban (1.71% per year) and 241 on warfarin (2.16% per year) (HR 0.79; 95% CI, 0.66 - 0.96; P<0.001 for non-inferiority). Among all randomised patients analysed according to ITT, primary events occurred in 269 on rivaroxaban (2.12% per year) and 306 on warfarin (2.42% per year) (HR 0.88; 95% CI, 0.74 - 1.03; P<0.001 for non-inferiority; P=0.117 for superiority). Results for secondary endpoints as tested in hierarchical order in the ITT analysis are displayed in Table 4. Among patients in the warfarin group, INR values were within the therapeutic range (2.0 to 3.0) a mean of 55% of the time (median, 58%; interquartile range, 43 to 71). The effect of rivaroxaban did not differ across the level of centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 - 3.0) in the equally sized quartiles (P=0.74 for interaction). Within the highest quartile according to centre, the Hazrad Ration (HR) with rivaroxaban versus warfarin was 0.74 (95% CI, 0.49 - 1.12).

The incidence rates for the principal safety outcome (major and non-major clinically relevant bleeding events) were similar for both treatment groups (see Table 5).

Table 4: Efficacy results from phase III ROCKET AF

Study population	**ITT analyses of efficacy in patients with non-valvular atrial fibrillation**		
Treatment dose	**Xarelto 20 mg od (15 mg od in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)**	**Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)**	**HR (95% CI) p-value, test for superiority**
Stroke and non-CNS systemic embolism	269 (2.12)	306 (2.42)	0.88 (0.74 - 1.03) 0.117
Stroke, non-CNS systemic embolism and vascular death	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84 - 1.05) 0.265
Stroke, non-CNS systemic embolism, vascular death and myocardial infarction	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83 - 1.03) 0.158
Stroke	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76 - 1.07) 0.221
Non-CNS systemic embolism	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42 - 1.32) 0.308
Myocardial infarction	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72 - 1.16) 0.464

Table 5: Safety results from phase III ROCKET AF

Study population	**Patients with non-valvular atrial fibrillation[a)]**		
Treatment dose	**Xarelto 20 mg once a day (15 mg once a day in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)**	**Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)**	**HR (95% CI) p-value**
Major and non-major clinically relevant bleeding events	1,475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0.96 - 1.11) 0.442
Major bleeding events	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90 - 1.20) 0.576
Death due to bleeding*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003
Critical organ bleeding*	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53 - 0.91) 0.007
Intracranial haemorrhage*	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47 - 0.93) 0.019
Haemoglobin drop*	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03 - 1.44) 0.019
Transfusion of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood*	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01 - 1.55) 0.044
Non-major clinically relevant bleeding events	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)	1.04 (0.96 - 1.13) 0.345
All-cause mortality	208 (1.87)	250 (2.21)	0.85 (0.70 - 1.02) 0.073

a) Safety population, on treatment

* Nominally significant

In addition to the phase III ROCKET AF study, a prospective, single-arm, post-authorization, non-interventional, open-label cohort study (XANTUS) with central outcome adjudication including thromboembolic events and major bleeding has been conducted. 6,785 patients with non-valvular atrial fibrillation were enrolled for prevention of stroke and non-central nervous system (CNS) systemic embolism in clinical practice. The mean $CHADS_2$ and HAS-BLED scores were both 2.0 in XANTUS, compared to a mean $CHADS_2$ and HAS-BLED score of 3.5 and 2.8 in ROCKET AF, respectively. Major bleeding occurred in 2.1 per 100 patient years. Fatal haemorrhage was reported in 0.2 per 100 patient years and intracranial haemorrhage in 0.4 per 100 patient years. Stroke or non-CNS systemic embolism was recorded in 0.8 per 100 patient years.
These observations in clinical practice are consistent with the established safety profile in this indication.

Patients undergoing cardioversion

A prospective, randomised, open-label, multicentre, exploratory study with blinded endpoint evaluation (X-VERT) was conducted in 1504 patients (oral anticoagulant naive and pre-treated) with non-valvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion to compare rivaroxaban with dose-adjusted VKA (randomised 2:1), for the prevention of cardiovascular events. TEE- guided (1 - 5 days of pre-treatment) or conventional cardioversion (at least three weeks of pre-treatment) strategies were employed. The primary efficacy outcome (all stroke, transient ischaemic attack, non-CNS systemic embolism, myocardial infarction (MI) and cardiovascular death) occurred in 5 (0.5%) patients in the rivaroxaban group (n = 978) and 5 (1.0%) patients in the VKA group (n = 492; RR 0.50; 95% CI 0.15-

1.73; modified ITT population). The principal safety outcome (major bleeding) occurred in 6 (0.6%) and 4 (0.8%) patients in the rivaroxaban (n = 988) and VKA (n = 499) groups, respectively (RR 0.76; 95% CI 0.21-2.67; safety population). This exploratory study showed comparable efficacy and safety between rivaroxaban and VKA treatment groups in the setting of cardioversion.

Patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement
A randomised, open-label, multicentre study (PIONEER AF-PCI) was conducted in 2,124 patients with non-valvular atrial fibrillation who underwent PCI with stent placement for primary atherosclerotic disease to compare safety of two rivaroxaban regimens and one VKA regimen. Patients were randomly assigned in a 1:1:1 fashion for an overall 12-month-therapy. Patients with a history of stroke or TIA were excluded.
Group 1 received rivaroxaban 15 mg once daily (10 mg once daily in patients with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) plus P2Y12 inhibitor. Group 2 received rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus DAPT (dual antiplatelet therapy i.e. clopidogrel 75 mg [or alternate P2Y12 inhibitor] plus low-dose acetylsalicylic acid [ASA]) for 1, 6 or 12 months followed by rivaroxaban 15 mg (or 10 mg for subjects with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) once daily plus low-dose ASA. Group 3 received dose-adjusted VKA plus DAPT for 1, 6 or 12 months followed by dose-adjusted VKA plus low-dose ASA.
The primary safety endpoint, clinically significant bleeding events, occurred in 109 (15.7%), 117 (16.6%), and 167 (24.0%) subjects in group 1, group 2 and group 3, respectively (HR 0.59; 95% CI 0.47-0.76; $p<0.001$, and HR 0.63; 95% CI 0.50-0.80; $p<0.001$, respectively). The secondary endpoint (composite of cardiovascular events CV death, MI, or stroke) occurred in 41 (5.9%), 36 (5.1%), and 36 (5.2%) subjects in the group 1, group 2 and group 3, respectively. Each of the rivaroxaban regimens showed a significant reduction in clinically significant bleeding events compared to the VKA regimen in patients with non-valvular atrial fibrillation who underwent a PCI with stent placement.
The primary objective of PIONEER AF-PCI was to assess safety. Data on efficacy (including thromboembolic events) in this population are limited.

Treatment of DVT, PE and prevention of recurrent DVT and PE
The Xarelto clinical programme was designed to demonstrate the efficacy of Xarelto in the initial and continued treatment of acute DVT and PE and prevention of recurrence.
Over 12,800 patients were studied in four randomised controlled phase III clinical studies (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension and Einstein Choice) and additionally a predefined pooled analysis of the Einstein DVT and Einstein PE studies was conducted. The overall combined treatment duration in all studies was up to 21 months.

In Einstein DVT 3,449 patients with acute DVT were studied for the treatment of DVT and the prevention of recurrent DVT and PE (patients who presented with symptomatic PE were excluded from this study). The treatment duration was for 3, 6 or 12 months depending on the clinical judgement of the investigator.
For the initial 3 week treatment of acute DVT 15 mg rivaroxaban was administered twice daily. This was followed by 20 mg rivaroxaban once daily.

In Einstein PE, 4,832 patients with acute PE were studied for the treatment of PE and the prevention of recurrent DVT and PE. The treatment duration was for 3, 6 or 12 months depending on the clinical judgement of the investigator.
For the initial treatment of acute PE 15 mg rivaroxaban was administered twice daily for three weeks. This was followed by 20 mg rivaroxaban once daily.

In both the Einstein DVT and the Einstein PE study, the comparator treatment regimen consisted of enoxaparin administered for at least 5 days in combination with vitamin K antagonist treatment until the PT/INR was in therapeutic range (≥ 2.0). Treatment was continued with a vitamin K antagonist dose-adjusted to maintain the PT/INR values within the therapeutic range of 2.0 to 3.0.

In Einstein Extension 1,197 patients with DVT or PE were studied for the prevention of recurrent DVT and PE. The treatment duration was for an additional 6 or 12 months in patients who had completed 6 to 12 months of treatment for venous thromboembolism depending on the clinical judgment of the investigator. Xarelto 20 mg once daily was compared with placebo.

Einstein DVT, PE and Extension used the same pre-defined primary and secondary efficacy outcomes. The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent VTE defined as the composite of recurrent DVT or fatal or non-fatal PE. The secondary efficacy outcome was defined as the composite of recurrent DVT, non-fatal PE and all-cause mortality.

In Einstein Choice, 3,396 patients with confirmed symptomatic DVT and/or PE who completed 6-12 months of anticoagulant treatment were studied for the prevention of fatal PE or non-fatal symptomatic recurrent DVT or PE. Patients with an indication for continued therapeutic-dosed anticoagulation were excluded from the study. The treatment duration was up to 12 months depending on the individual randomisation date (median: 351 days). Xarelto 20 mg once daily and Xarelto 10 mg once daily were compared with 100 mg acetylsalicylic acid once daily.
The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent VTE defined as the composite of recurrent DVT or fatal or non-fatal PE.

In the Einstein DVT study (see Table 6) rivaroxaban was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary efficacy outcome ($p < 0.0001$ (test for non-inferiority); HR: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (test for superiority)). The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) was reported with a HR of 0.67 ((95% CI: 0.47 - 0.95), nominal p value $p=0.027$) in favour of rivaroxaban. INR values were within the therapeutic range a mean of 60.3% of the time for the mean treatment duration of 189 days, and 55.4%, 60.1%, and 62.8% of the time in the 3-, 6-, and 12-month intended treatment duration groups, respectively. In the enoxaparin/VKA group, there was no clear relation between the level of mean centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 - 3.0) in the equally sized tertiles and the incidence of the recurrent VTE ($P=0.932$ for interaction). Within the highest tertile according to centre, the HR with rivaroxaban versus warfarin was 0.69 (95% CI: 0.35 - 1.35).

The incidence rates for the primary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) as well as the secondary safety outcome (major bleeding events) were similar for both treatment groups.

Table 6: Efficacy and safety results from phase III Einstein DVT

Study population	**3,449 patients with symptomatic acute deep vein thrombosis**	
Treatment dose and duration	**Xarelto[a)]** **3, 6 or 12 months** **N=1,731**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 or 12 months** **N=1,718**
Symptomatic recurrent VTE*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
Symptomatic recurrent PE	20 (1.2%)	18 (1.0%)
Symptomatic recurrent DVT	14 (0.8%)	28 (1.6%)
Symptomatic PE and DVT	1 (0.1%)	0
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Major bleeding events	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily

b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA

* $p < 0.0001$ (non-inferiority to a prespecified HR of 2.0); HR: 0.680 (0.443 - 1.042), p=0.076 (superiority)

In the Einstein PE study (see Table 7) rivaroxaban was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary efficacy outcome (p=0.0026 (test for non-inferiority); HR: 1.123 (0.749 - 1.684)). The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) was reported with a HR of 0.849 ((95% CI: 0.633 - 1.139), nominal p value p= 0.275). INR values were within the therapeutic range a mean of 63% of the time for the mean treatment duration of 215 days, and 57%, 62%, and 65% of the time in the 3-, 6-, and 12-month intended treatment duration groups, respectively. In the enoxaparin/VKA group, there was no clear relation between the level of mean centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 - 3.0) in the equally sized tertiles and the incidence of the recurrent VTE (p=0.082 for interaction). Within the highest tertile according to centre, the HR with rivaroxaban versus warfarin was 0.642 (95% CI: 0.277 - 1.484).

The incidence rates for the primary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) were slightly lower in the rivaroxaban treatment group (10.3% (249/2412)) than in the enoxaparin/VKA treatment group (11.4% (274/2405)). The incidence of the secondary safety outcome (major bleeding events) was lower in the rivaroxaban group (1.1% (26/2412)) than in the enoxaparin/VKA group (2.2% (52/2405)) with a HR 0.493 (95% CI: 0.308 - 0.789).

Table 7: Efficacy and safety results from phase III Einstein PE

Study population	**4,832 patients with an acute symptomatic PE**	
Treatment dose and duration	**Xarelto[a)] 3, 6 or 12 months N=2,419**	**Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 or 12 months N=2,413**
Symptomatic recurrent VTE*	50 (2.1%)	44 (1.8%)
Symptomatic recurrent PE	23 (1.0%)	20 (0.8%)
Symptomatic recurrent DVT	18 (0.7%)	17 (0.7%)
Symptomatic PE and DVT	0	2 (<0.1%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	11 (0.5%)	7 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Major bleeding events	26 (1.1%)	52 (2.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily
b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA
* $p < 0.0026$ (non-inferiority to a prespecified HR of 2.0); HR: 1.123 (0.749 - 1.684)

A prespecified pooled analysis of the outcome of the Einstein DVT and PE studies was conducted (see Table 8).

Table 8: Efficacy and safety results from pooled analysis of phase III Einstein DVT and Einstein PE

Study population	**8,281 patients with an acute symptomatic DVT or PE**	
Treatment dose and duration	**Xarelto[a)] 3, 6 or 12 months N=4,150**	**Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 or 12 months N=4,131**
Symptomatic recurrent VTE*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
Symptomatic recurrent PE	43 (1.0%)	38 (0.9%)
Symptomatic recurrent DVT	32 (0.8%)	45 (1.1%)
Symptomatic PE and DVT	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Major bleeding events	40 (1.0%)	72 (1.7%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily
b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA
* $p < 0.0001$ (non-inferiority to a prespecified HR of 1.75); HR: 0.886 (0.661 - 1.186)

The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) of the pooled analysis was reported with a HR of 0.771 ((95% CI: 0.614 - 0.967), nominal p value p= 0.0244).

In the Einstein Extension study (see Table 9) rivaroxaban was superior to placebo for the primary and

secondary efficacy outcomes. For the primary safety outcome (major bleeding events) there was a non-significant numerically higher incidence rate for patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily compared to placebo. The secondary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) showed higher rates for patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily compared to placebo.

Table 9: Efficacy and safety results from phase III Einstein Extension

Study population	**1,197 patients continued treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism**	
Treatment dose and duration	**Xarelto[a)] 6 or 12 months N=602**	**Placebo 6 or 12 months N=594**
Symptomatic recurrent VTE*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
Symptomatic recurrent PE	2 (0.3%)	13 (2.2%)
Symptomatic recurrent DVT	5 (0.8%)	31 (5.2%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Major bleeding events	4 (0.7%)	0 (0.0%)
Clinically relevant non-major bleeding	32 (5.4%)	7 (1.2%)

a) Rivaroxaban 20 mg once daily

* $p < 0.0001$ (superiority), HR: 0.185 (0.087 - 0.393)

In the Einstein Choice study (see Table 10) Xarelto 20 mg and 10 mg were both superior to 100 mg acetylsalicylic acid for the primary efficacy outcome. The principal safety outcome (major bleeding events) was similar for patients treated with Xarelto 20 mg and 10 mg once daily compared to 100 mg acetylsalicylic acid.

Table 10: Efficacy and safety results from phase III Einstein Choice

Study population	**3,396 patients continued prevention of recurrent venous thromboembolism**		
Treatment dose	**Xarelto 20 mg od N=1,107**	**Xarelto 10 mg od N=1,127**	**ASA 100 mg od N=1,131**
Treatment duration median [interquartile range]	349 [189-362] days	353 [190-362] days	350 [186-362] days
Symptomatic recurrent VTE	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
Symptomatic recurrent PE	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
Symptomatic recurrent DVT	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	2 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
Symptomatic recurrent VTE, MI, stroke, or non-CNS systemic embolism	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Major bleeding events	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Clinically relevant non-major bleeding	30 (2.7)	22 (2.0)	20 (1.8)

Study population	**3,396 patients continued prevention of recurrent venous thromboembolism**		
Treatment dose	**Xarelto 20 mg od N=1,107**	**Xarelto 10 mg od N=1,127**	**ASA 100 mg od N=1,131**
Symptomatic recurrent VTE or major bleeding (net clinical benefit)	23 (2.1%)[+]	17 (1.5%)[++]	53 (4.7%)

* p<0.001(superiority) Xarelto 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.34 (0.20-0.59)
** p<0.001 (superiority) Xarelto 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.26 (0.14-0.47)
[+] Xarelto 20 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.44 (0.27-0.71), p=0.0009 (nominal)
[++] Xarelto 10 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.32 (0.18-0.55), p<0.0001 (nominal)

In addition to the phase III EINSTEIN programme, a prospective, non-interventional, open-label cohort study (XALIA) with central outcome adjudication including recurrent VTE, major bleeding and death has been conducted. 5,142 patients with acute DVT were enrolled to investigate the long-term safety of rivaroxaban compared with standard-of-care anticoagulation therapy in clinical practice. Rates of major bleeding, recurrent VTE and all-cause mortality for rivaroxaban were 0.7%, 1.4% and 0.5%, respectively. There were differences in patient baseline characteristics including age, cancer and renal impairment. A pre-specified propensity score stratified analysis was used to adjust for measured baseline differences but residual confounding may, in spite of this, influence the results. Adjusted HRs comparing rivaroxaban and standard-of-care for major bleeding, recurrent VTE and all-cause mortality were 0.77 (95% CI 0.40 - 1.50), 0.91 (95% CI 0.54 - 1.54) and 0.51 (95% CI 0.24 - 1.07), respectively. These results in clinical practice are consistent with the established safety profile in this indication.

Patients with high risk triple positive antiphospholipid syndrome
In an investigator sponsored, randomized open-label multicenter study with blinded endpoint adjudication, rivaroxaban was compared to warfarin in patients with a history of thrombosis, diagnosed with antiphospholipid syndrome and at high risk for thromboembolic events (positive for all 3 antiphospholipid tests: lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies). The trial was terminated prematurely after the enrolment of 120 patients due to an excess of events among patients in the rivaroxaban arm. Mean follow-up was 569 days. 59 patients were randomized to rivaroxaban 20 mg (15 mg for patients with creatinine clearance (CrCl) <50 mL/min) and 61 to warfarin (INR 2.0-3.0). Thromboembolic events occurred in 12% of patients randomized to rivaroxaban (4 ischaemic strokes and 3 myocardial infarctions). No events were reported in patients randomized to warfarin. Major bleeding occurred in 4 patients (7%) of the rivaroxaban group and 2 patients (3%) of the warfarin group.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Xarelto in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of thromboembolic events. The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Xarelto in all subsets of the paediatric population in the prevention of thromboembolic events (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Rivaroxaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 2 - 4 hours after tablet intake.
Oral absorption of rivaroxaban is almost complete and oral bioavailability is high (80 - 100%) for the 2.5 mg and 10 mg tablet dose, irrespective of fasting/fed conditions. Intake with food does not affect rivaroxaban AUC or C_{max} at the 2.5 mg and 10 mg dose.
Due to a reduced extent of absorption an oral bioavailability of 66% was determined for the 20 mg tablet under fasting conditions. When Xarelto 20 mg tablets are taken together with food increases in mean AUC by 39% were observed when compared to tablet intake under fasting conditions, indicating

almost complete absorption and high oral bioavailability. Xarelto 15 mg and 20 mg are to be taken with food (see section 4.2).
Rivaroxaban pharmacokinetics are approximately linear up to about 15 mg once daily in fasting state. Under fed conditions Xarelto 10 mg, 15 mg and 20 mg tablets demonstrated dose-proportionality. At higher doses rivaroxaban displays dissolution limited absorption with decreased bioavailability and decreased absorption rate with increased dose.
Variability in rivaroxaban pharmacokinetics is moderate with inter-individual variability (CV%) ranging from 30% to 40%.
Absorption of rivaroxaban is dependent on the site of its release in the gastrointestinal tract. A 29% and 56% decrease in AUC and C_{max} compared to tablet was reported when rivaroxaban granulate is released in the proximal small intestine. Exposure is further reduced when rivaroxaban is released in the distal small intestine, or ascending colon. Therefore, administration of rivaroxaban distal to the stomach should be avoided since this can result in reduced absorption and related rivaroxaban exposure.
Bioavailability (AUC and C_{max}) was comparable for 20 mg rivaroxaban administered orally as a crushed tablet mixed in apple puree, or suspended in water and administered via a gastric tube followed by a liquid meal, compared to a whole tablet. Given the predictable, dose-proportional pharmacokinetic profile of rivaroxaban, the bioavailability results from this study are likely applicable to lower rivaroxaban doses.

Distribution
Plasma protein binding in humans is high at approximately 92% to 95%, with serum albumin being the main binding component. The volume of distribution is moderate with V_{ss} being approximately 50 litres.

Biotransformation and elimination
Of the administered rivaroxaban dose, approximately 2/3 undergoes metabolic degradation, with half then being eliminated renally and the other half eliminated by the faecal route. The final 1/3 of the administered dose undergoes direct renal excretion as unchanged active substance in the urine, mainly via active renal secretion.
Rivaroxaban is metabolised via CYP3A4, CYP2J2 and CYP-independent mechanisms. Oxidative degradation of the morpholinone moiety and hydrolysis of the amide bonds are the major sites of biotransformation. Based on *in vitro* investigations rivaroxaban is a substrate of the transporter proteins P-gp (P-glycoprotein) and Bcrp (breast cancer resistance protein).
Unchanged rivaroxaban is the most important compound in human plasma, with no major or active circulating metabolites being present. With a systemic clearance of about 10 l/h, rivaroxaban can be classified as a low-clearance substance. After intravenous administration of a 1 mg dose the elimination half-life is about 4.5 hours. After oral administration the elimination becomes absorption rate limited. Elimination of rivaroxaban from plasma occurs with terminal half-lives of 5 to 9 hours in young individuals, and with terminal half-lives of 11 to 13 hours in the elderly.

Special populations
Gender
There were no clinically relevant differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between male and female patients.

Elderly population
Elderly patients exhibited higher plasma concentrations than younger patients, with mean AUC values being approximately 1.5 fold higher, mainly due to reduced (apparent) total and renal clearance. No dose adjustment is necessary.

Different weight categories
Extremes in body weight (< 50 kg or > 120 kg) had only a small influence on rivaroxaban plasma concentrations (less than 25%). No dose adjustment is necessary.

Inter-ethnic differences
No clinically relevant inter-ethnic differences among Caucasian, African-American, Hispanic, Japanese or Chinese patients were observed regarding rivaroxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Hepatic impairment
Cirrhotic patients with mild hepatic impairment (classified as Child Pugh A) exhibited only minor changes in rivaroxaban pharmacokinetics (1.2 fold increase in rivaroxaban AUC on average), nearly comparable to their matched healthy control group. In cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (classified as Child Pugh B), rivaroxaban mean AUC was significantly increased by 2.3 fold compared to healthy volunteers. Unbound AUC was increased 2.6 fold. These patients also had reduced renal elimination of rivaroxaban, similar to patients with moderate renal impairment. There are no data in patients with severe hepatic impairment.
The inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 2.6 in patients with moderate hepatic impairment as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 2.1. Patients with moderate hepatic impairment were more sensitive to rivaroxaban resulting in a steeper PK/PD relationship between concentration and PT.
Xarelto is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk, including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 4.3).

Renal impairment
There was an increase in rivaroxaban exposure correlated to decrease in renal function, as assessed via creatinine clearance measurements. In individuals with mild (creatinine clearance 50 - 80 ml/min), moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) and severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment, rivaroxaban plasma concentrations (AUC) were increased 1.4, 1.5 and 1.6 fold respectively. Corresponding increases in pharmacodynamic effects were more pronounced. In individuals with mild, moderate and severe renal impairment the overall inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 1.5, 1.9 and 2.0 respectively as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 1.3, 2.2 and 2.4 respectively. There are no data in patients with creatinine clearance < 15 ml/min.
Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.
Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min. Xarelto is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min (see section 4.4).

Pharmacokinetic data in patients
In patients receiving rivaroxaban for treatment of acute DVT 20 mg once daily the geometric mean concentration (90% prediction interval) 2 - 4 h and about 24 h after dose (roughly representing maximum and minimum concentrations during the dose interval) was 215 (22 - 535) and 32 (6 - 239) mcg/l, respectively.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship
The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship between rivaroxaban plasma concentration and several PD endpoints (factor Xa inhibition, PT, aPTT, Heptest) has been evaluated after administration of a wide range of doses (5 - 30 mg twice a day). The relationship between rivaroxaban concentration and factor Xa activity was best described by an E_{max} model. For PT, the linear intercept model generally described the data better. Depending on the different PT reagents used, the slope differed considerably. When Neoplastin PT was used, baseline PT was about 13 s and the slope was around 3 to 4 s/(100 mcg/l). The results of the PK/PD analyses in Phase II and III were consistent with the data established in healthy subjects.

Paediatric population
Safety and efficacy have not been established for children and adolescents up to 18 years.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single dose toxicity, phototoxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and juvenile toxicity.
Effects observed in repeat-dose toxicity studies were mainly due to the exaggerated pharmacodynamic activity of rivaroxaban. In rats, increased IgG and IgA plasma levels were seen at clinically relevant exposure levels.
In rats, no effects on male or female fertility were seen. Animal studies have shown reproductive toxicity related to the pharmacological mode of action of rivaroxaban (e.g. haemorrhagic complications). Embryo-foetal toxicity (post-implantation loss, retarded/progressed ossification, hepatic multiple light coloured spots) and an increased incidence of common malformations as well as placental changes were observed at clinically relevant plasma concentrations. In the pre- and post-natal study in rats, reduced viability of the offspring was observed at doses that were toxic to the dams.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Hypromellose 2910
Sodium laurilsulphate
Magnesium stearate

Film-coat
Macrogol 3350
Hypromellose 2910
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide red (E 172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PP/Aluminium foil blisters in cartons of 10, 14, 28, 42 or 98 film-coated tablets or perforated unit dose blisters in cartons of 10 x 1, or 100 x 1 or in multipacks containing 100 (10 packs of 10 x 1) film-coated tablets.
PVC/PVDC/Aluminium foil blisters in cartons of 14 film-coated tablets.
HDPE bottles with a PP screw cap containing 100 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048.

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 30 September 2008
Date of latest renewal: 22 May 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 20 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 20 mg rivaroxaban.

Excipient with known effect
Each film-coated tablet contains 21.76 mg lactose (as monohydrate), see section 4.4.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)
Brown-red, round biconvex tablets (6 mm diameter, 9 mm radius of curvature) marked with the BAYER-cross on one side and "20" and a triangle on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors, such as congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischaemic attack.

Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults. (See section 4.4 for haemodynamically unstable PE patients.)

4.2 Posology and method of administration

Posology
Prevention of stroke and systemic embolism
The recommended dose is 20 mg once daily, which is also the recommended maximum dose.

Therapy with Xarelto should be continued long term provided the benefit of prevention of stroke and systemic embolism outweighs the risk of bleeding (see section 4.4).

If a dose is missed the patient should take Xarelto immediately and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE
The recommended dose for the initial treatment of acute DVT or PE is 15 mg twice daily for the first three weeks followed by 20 mg once daily for the continued treatment and prevention of recurrent DVT and PE.

Short duration of therapy (at least 3 months) should be considered in patients with DVT or PE provoked by major transient risk factors (i.e. recent major surgery or trauma). Longer duration of therapy should be considered in patients with provoked DVT or PE not related to major transient risk factors, unprovoked DVT or PE, or a history of recurrent DVT or PE.

When extended prevention of recurrent DVT and PE is indicated (following completion of at least 6 months therapy for DVT or PE), the recommended dose is 10 mg once daily. In patients in whom the risk of recurrent DVT or PE is considered high, such as those with complicated comorbidities, or who have developed recurrent DVT or PE on extended prevention with Xarelto 10 mg once daily, a dose of Xarelto 20 mg once daily should be considered.

The duration of therapy and dose selection should be individualised after careful assessment of the treatment benefit against the risk for bleeding (see section 4.4).

	Time period	**Dosing schedule**	**Total daily dose**
Treatment and prevention of recurrent DVT and PE	Day 1 - 21	15 mg twice daily	30 mg
	Day 22 onwards	20 mg once daily	20 mg
Prevention of recurrent DVT and PE	Following completion of at least 6 months therapy for DVT or PE	10 mg once daily or 20 mg once daily	10 mg or 20 mg

To support the dose switch from 15 mg to 20 mg after Day 21 a first 4 weeks treatment initiation pack of Xarelto for treatment of DVT/PE is available.

If a dose is missed during the 15 mg twice daily treatment phase (day 1 - 21), the patient should take Xarelto immediately to ensure intake of 30 mg Xarelto per day. In this case two 15 mg tablets may be taken at once. The patient should continue with the regular 15 mg twice daily intake as recommended on the following day.

If a dose is missed during the once daily treatment phase, the patient should take Xarelto immediately, and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

Converting from Vitamin K Antagonists (VKA) to Xarelto
For patients treated for prevention of stroke and systemic embolism, VKA treatment should be stopped and Xarelto therapy should be initiated when the International Normalised Ratio (INR) is ≤ 3.0.
For patients treated for DVT, PE and prevention of recurrence, VKA treatment should be stopped and Xarelto therapy should be initiated once the INR is ≤ 2.5.
When converting patients from VKAs to Xarelto, INR values will be falsely elevated after the intake of Xarelto. The INR is not valid to measure the anticoagulant activity of Xarelto, and therefore should not be used (see section 4.5).

Converting from Xarelto to Vitamin K antagonists (VKA)
There is a potential for inadequate anticoagulation during the transition from Xarelto to VKA. Continuous adequate anticoagulation should be ensured during any transition to an alternate anticoagulant. It should be noted that Xarelto can contribute to an elevated INR.
In patients converting from Xarelto to VKA, VKA should be given concurrently until the INR is ≥ 2.0. For the first two days of the conversion period, standard initial dosing of VKA should be used followed by VKA dosing, as guided by INR testing. While patients are on both Xarelto and VKA the INR should not be tested earlier than 24 hours after the previous dose but prior to the next dose of Xarelto. Once Xarelto is discontinued INR testing may be done reliably at least 24 hours after the last dose (see sections 4.5 and 5.2).

Converting from parenteral anticoagulants to Xarelto
For patients currently receiving a parenteral anticoagulant, discontinue the parenteral anticoagulant and start Xarelto 0 to 2 hours before the time that the next scheduled administration of the parenteral medicinal product (e.g. low molecular weight heparins) would be due or at the time of discontinuation of a continuously administered parenteral medicinal product (e.g. intravenous unfractionated heparin).

Converting from Xarelto to parenteral anticoagulants
Give the first dose of parenteral anticoagulant at the time the next Xarelto dose would be taken.

Special populations
Renal impairment
Limited clinical data for patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) indicate that rivaroxaban plasma concentrations are significantly increased. Therefore, Xarelto is to be used with caution in these patients. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections 4.4 and 5.2).

In patients with moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment the following dose recommendations apply:

- For the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, the recommended dose is 15 mg once daily (see section 5.2).

- For the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE: patients should be treated with 15 mg twice daily for the first 3 weeks. Thereafter, when the recommended dose is 20 mg once daily, a reduction of the dose from 20 mg once daily to 15 mg once daily should be considered if the patient's assessed risk for bleeding outweighs the risk for recurrent DVT and PE. The recommendation for the use of 15 mg is based on PK modelling and has not been studied in this clinical setting (see sections 4.4, 5.1 and 5.2).
  When the recommended dose is 10 mg once daily, no dose adjustment from the recommended dose is necessary.

No dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 - 80 ml/min) (see section 5.2).

Hepatic impairment
Xarelto is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see sections 4.3 and 5.2).

Elderly population
No dose adjustment (see section 5.2)

Body weight
No dose adjustment (see section 5.2)

Gender
No dose adjustment (see section 5.2)

Paediatric population
The safety and efficacy of Xarelto in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. Therefore, Xarelto is not recommended for use in children below 18 years of age.

Patients undergoing cardioversion
Xarelto can be initiated or continued in patients who may require cardioversion.
For transesophageal echocardiogram (TEE) guided cardioversion in patients not previously treated with anticoagulants, Xarelto treatment should be started at least 4 hours before cardioversion to ensure

adequate anticoagulation (see sections 5.1 and 5.2). For all patients, confirmation should be sought prior to cardioversion that the patient has taken Xarelto as prescribed. Decisions on initiation and duration of treatment should take established guideline recommendations for anticoagulant treatment in patients undergoing cardioversion into account.

Patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI (percutaneous coronary intervention) with stent placement
There is limited experience of a reduced dose of 15 mg Xarelto once daily (or 10 mg Xarelto once daily for patients with moderate renal impairment [creatinine clearance 30 - 49 ml/min]) in addition to a P2Y12 inhibitor for a maximum of 12 months in patients with non-valvular atrial fibrillation who require oral anticoagulation and undergo PCI with stent placement (see sections 4.4 and 5.1).

Method of administration
Xarelto is for oral use.
The tablets are to be taken with food (see section 5.2).

For patients who are unable to swallow whole tablets, Xarelto tablet may be crushed and mixed with water or apple puree immediately prior to use and administered orally. After the administration of crushed Xarelto 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should be immediately followed by food.
The crushed Xarelto tablet may also be given through gastric tubes after confirmation of the correct gastric placement of the tube. The crushed tablet should be administered in a small amount of water via a gastric tube after which it should be flushed with water. After the administration of crushed Xarelto 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should then be immediately followed by enteral feeding (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active clinically significant bleeding.

Lesion or condition, if considered to be a significant risk for major bleeding. This may include current or recent gastrointestinal ulceration, presence of malignant neoplasms at high risk of bleeding, recent brain or spinal injury, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, recent intracranial haemorrhage, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities.

Concomitant treatment with any other anticoagulants, e.g. unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (enoxaparin, dalteparin, etc.), heparin derivatives (fondaparinux, etc.), oral anticoagulants (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, etc.) except under specific circumstances of switching anticoagulant therapy (see section 4.2) or when UFH is given at doses necessary to maintain an open central venous or arterial catheter (see section 4.5).

Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 5.2).

Pregnancy and breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Clinical surveillance in line with anticoagulation practice is recommended throughout the treatment period.

Haemorrhagic risk
As with other anticoagulants, patients taking Xarelto are to be carefully observed for signs of bleeding. It is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of haemorrhage. Xarelto administration should be discontinued if severe haemorrhage occurs.

In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary including abnormal vaginal or increased menstrual bleeding) and anaemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding and quantify the clinical relevance of overt bleeding, as judged to be appropriate.

Several sub-groups of patients, as detailed below, are at increased risk of bleeding. These patients are to be carefully monitored for signs and symptoms of bleeding complications and anaemia after initiation of treatment (see section 4.8).
Any unexplained fall in haemoglobin or blood pressure should lead to a search for a bleeding site.

Although treatment with rivaroxaban does not require routine monitoring of exposure, rivaroxaban levels measured with a calibrated quantitative anti-factor Xa assay may be useful in exceptional situations where knowledge of rivaroxaban exposure may help to inform clinical decisions, e.g. overdose and emergency surgery (see sections 5.1 and 5.2).

Renal impairment
In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) rivaroxaban plasma levels may be significantly increased (1.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk. Xarelto is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections 4.2 and 5.2).
Xarelto should be used with caution in patients with renal impairment concomitantly receiving other medicinal products which increase rivaroxaban plasma concentrations (see section 4.5).

Interaction with other medicinal products
The use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics (such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir). These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp and therefore may increase rivaroxaban plasma concentrations to a clinically relevant degree (2.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk (see section 4.5).

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with medicinal products affecting haemostasis such as non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs), acetylsalicylic acid and platelet aggregation inhibitors or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). For patients at risk of ulcerative gastrointestinal disease an appropriate prophylactic treatment may be considered (see section 4.5).

Other haemorrhagic risk factors
As with other antithrombotics, rivaroxaban is not recommended in patients with an increased bleeding risk such as:
- congenital or acquired bleeding disorders
- uncontrolled severe arterial hypertension
- other gastrointestinal disease without active ulceration that can potentially lead to bleeding complications (e.g. inflammatory bowel disease, oesophagitis, gastritis and gastroesophageal reflux disease)
- vascular retinopathy
- bronchiectasis or history of pulmonary bleeding

Patients with prosthetic valves
Rivaroxaban should not be used for thromboprophylaxis in patients having recently undergone transcatheter aortic valve replacement (TAVR). Safety and efficacy of Xarelto have not been studied in patients with prosthetic heart valves; therefore, there are no data to support that Xarelto provides adequate anticoagulation in this patient population. Treatment with Xarelto is not recommended for these patients.

Patients with antiphospholipid syndrome
Direct acting Oral Anticoagulants (DOACs) including rivaroxaban are not recommended for patients with a history of thrombosis who are diagnosed with antiphospholipid syndrome. In particular for patients that are triple positive (for lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies), treatment with DOACs could be associated with increased rates of recurrent thrombotic events compared with vitamin K antagonist therapy.

Patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement
Clinical data are available from an interventional study with the primary objective to assess safety in patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement. Data on efficacy in this population are limited (see sections 4.2 and 5.1). No data are available for such patients with a history of stroke/TIA.

Haemodynamically unstable PE patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy
Xarelto is not recommended as an alternative to unfractionated heparin in patients with pulmonary embolism who are haemodynamically unstable or may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy since the safety and efficacy of Xarelto have not been established in these clinical situations.

Spinal/epidural anaesthesia or puncture
When neuraxial anaesthesia (spinal/epidural anaesthesia) or spinal/epidural puncture is employed, patients treated with antithrombotic agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal haematoma which can result in long-term or permanent paralysis. The risk of these events may be increased by the post-operative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of medicinal products affecting haemostasis. The risk may also be increased by traumatic or repeated epidural or spinal puncture. Patients are to be frequently monitored for signs and symptoms of neurological impairment (e.g. numbness or weakness of the legs, bowel or bladder dysfunction). If neurological compromise is noted, urgent diagnosis and treatment is necessary. Prior to neuraxial intervention the physician should consider the potential benefit versus the risk in anticoagulated patients or in patients to be anticoagulated for thromboprophylaxis. There is no clinical experience with the use of 20 mg rivaroxaban in these situations.
To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of rivaroxaban and neuraxial (epidural/spinal) anaesthesia or spinal puncture, consider the pharmacokinetic profile of rivaroxaban. Placement or removal of an epidural catheter or lumbar puncture is best performed when the anticoagulant effect of rivaroxaban is estimated to be low. However, the exact timing to reach a sufficiently low anticoagulant effect in each patient is not known.
For the removal of an epidural catheter and based on the general PK characteristics at least 2x half-life, i.e. at least 18 hours in young patients and 26 hours in elderly patients should elapse after the last administration of rivaroxaban (see section 5.2). Following removal of the catheter, at least 6 hours should elapse before the next rivaroxaban dose is administered.
If traumatic puncture occurs the administration of rivaroxaban is to be delayed for 24 hours.

Dosing recommendations before and after invasive procedures and surgical intervention
If an invasive procedure or surgical intervention is required, Xarelto 20 mg should be stopped at least 24 hours before the intervention, if possible and based on the clinical judgement of the physician.
If the procedure cannot be delayed the increased risk of bleeding should be assessed against the urgency of the intervention.

Xarelto should be restarted as soon as possible after the invasive procedure or surgical intervention provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established as determined by the treating physician (see section 5.2).

Elderly population
Increasing age may increase haemorrhagic risk (see section 5.2).

Dermatological reactions
Serious skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and DRESS syndrome, have been reported during post-marketing surveillance in association with the use of rivaroxaban (see section 4.8). Patients appear to be at highest risk for these reactions early in the course of therapy: the onset of the reaction occurring in the majority of cases within the first weeks of treatment. Rivaroxaban should be discontinued at the first appearance of a severe skin rash (e.g. spreading, intense and/or blistering), or any other sign of hypersensitivity in conjunction with mucosal lesions.

Information about excipients
Xarelto contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

CYP3A4 and P-gp inhibitors
Co-administration of rivaroxaban with ketoconazole (400 mg once a day) or ritonavir (600 mg twice a day) led to a 2.6 fold / 2.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.7 fold / 1.6 fold increase in mean rivaroxaban C_{max}, with significant increases in pharmacodynamic effects which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors. These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (see section 4.4).

Active substances strongly inhibiting only one of the rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Clarithromycin (500 mg twice a day), for instance, considered as a strong CYP3A4 inhibitor and moderate P-gp inhibitor, led to a 1.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.4 fold increase in C_{max}. The interaction with clarithromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

Erythromycin (500 mg three times a day), which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3 fold increase in mean rivaroxaban AUC and C_{max}. The interaction with erythromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.
In subjects with mild renal impairment erythromycin (500 mg three times a day) led to a 1.8 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. In subjects with moderate renal impairment, erythromycin led to a 2.0 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. The effect of erythromycin is additive to that of renal impairment (see section 4.4).

Fluconazole (400 mg once daily), considered as a moderate CYP3A4 inhibitor, led to a 1.4 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.3 fold increase in mean C_{max}. The interaction with fluconazole is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

Given the limited clinical data available with dronedarone, co-administration with rivaroxaban should be avoided.

Anticoagulants
After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with rivaroxaban (10 mg single dose) an additive effect on anti-factor Xa activity was observed without any additional effects on clotting tests (PT, aPTT). Enoxaparin did not affect the pharmacokinetics of rivaroxaban.
Due to the increased bleeding risk care is to be taken if patients are treated concomitantly with any other anticoagulants (see sections 4.3 and 4.4).

NSAIDs/platelet aggregation inhibitors
No clinically relevant prolongation of bleeding time was observed after concomitant administration of rivaroxaban (15 mg) and 500 mg naproxen. Nevertheless, there may be individuals with a more pronounced pharmacodynamic response.
No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with 500 mg acetylsalicylic acid.
Clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg maintenance dose) did not show a pharmacokinetic interaction with rivaroxaban (15 mg) but a relevant increase in bleeding time was observed in a subset of patients which was not correlated to platelet aggregation, P-selectin or GPIIb/IIIa receptor levels.
Care is to be taken if patients are treated concomitantly with NSAIDs (including acetylsalicylic acid) and platelet aggregation inhibitors because these medicinal products typically increase the bleeding risk (see section 4.4).

SSRIs/SNRIs
As with other anticoagulants the possibility may exist that patients are at increased risk of bleeding in case of concomitant use with SSRIs or SNRIs due to their reported effect on platelets. When concomitantly used in the rivaroxaban clinical programme, numerically higher rates of major or non-major clinically relevant bleeding were observed in all treatment groups.

Warfarin
Converting patients from the vitamin K antagonist warfarin (INR 2.0 to 3.0) to rivaroxaban (20 mg) or from rivaroxaban (20 mg) to warfarin (INR 2.0 to 3.0) increased prothrombin time/INR (Neoplastin) more than additively (individual INR values up to 12 may be observed), whereas effects on aPTT, inhibition of factor Xa activity and endogenous thrombin potential were additive.
If it is desired to test the pharmacodynamic effects of rivaroxaban during the conversion period, anti-factor Xa activity, PiCT, and Heptest can be used as these tests were not affected by warfarin. On the fourth day after the last dose of warfarin, all tests (including PT, aPTT, inhibition of factor Xa activity and ETP) reflected only the effect of rivaroxaban.
If it is desired to test the pharmacodynamic effects of warfarin during the conversion period, INR measurement can be used at the C_{trough} of rivaroxaban (24 hours after the previous intake of rivaroxaban) as this test is minimally affected by rivaroxaban at this time point.
No pharmacokinetic interaction was observed between warfarin and rivaroxaban.

CYP3A4 inducers
Co-administration of rivaroxaban with the strong CYP3A4 inducer rifampicin led to an approximate 50% decrease in mean rivaroxaban AUC, with parallel decreases in its pharmacodynamic effects. The concomitant use of rivaroxaban with other strong CYP3A4 inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort *(Hypericum perforatum)*) may also lead to reduced rivaroxaban plasma concentrations. Therefore, concomitant administration of strong CYP3A4 inducers should be avoided unless the patient is closely observed for signs and symptoms of thrombosis.

Other concomitant therapies
No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with midazolam (substrate of CYP3A4), digoxin (substrate of P-gp), atorvastatin (substrate of CYP3A4 and P-gp) or omeprazole (proton pump inhibitor). Rivaroxaban neither inhibits nor induces any major CYP isoforms like CYP3A4.

Laboratory parameters
Clotting parameters (e.g. PT, aPTT, HepTest) are affected as expected by the mode of action of rivaroxaban (see section 5.1).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
Safety and efficacy of Xarelto have not been established in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Due to the potential reproductive toxicity, the intrinsic risk of bleeding and the evidence that rivaroxaban passes the placenta, Xarelto is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).
Women of child-bearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with rivaroxaban.

Breast-feeding
Safety and efficacy of Xarelto have not been established in breast-feeding women. Data from animals indicate that rivaroxaban is secreted into milk. Therefore Xarelto is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3). A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from therapy.

Fertility
No specific studies with rivaroxaban in humans have been conducted to evaluate effects on fertility. In a study on male and female fertility in rats no effects were seen (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Xarelto has minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions like syncope (frequency: uncommon) and dizziness (frequency: common) have been reported (see section 4.8). Patients experiencing these adverse reactions should not drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The safety of rivaroxaban has been evaluated in thirteen phase III studies including 53,103 patients exposed to rivaroxaban (see Table 1).

Table 1: Number of patients studied, total daily dose and maximum treatment duration in phase III studies

Indication	Number of patients*	Total daily dose	Maximum treatment duration
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6,097	10 mg	39 days
Prevention of VTE in medically ill patients	3,997	10 mg	39 days
Treatment of DVT, PE and prevention of recurrence	6,790	Day 1 - 21: 30 mg Day 22 and onwards: 20 mg After at least 6 months: 10 mg or 20 mg	21 months
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	7,750	20 mg	41 months
Prevention of atherothrombotic events in patients after an acute coronary syndrome (ACS)	10,225	5 mg or 10 mg respectively, co-administered with either ASA or ASA plus clopidogrel or ticlopidine	31 months
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	18,244	5 mg co-administered with ASA or 10 mg alone	47 months

* Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban

The most commonly reported adverse reactions in patients receiving rivaroxaban were bleedings (see section 4.4. and 'Description of selected adverse reactions' below) (Table 2). The most commonly reported bleedings were epistaxis (4.5 %) and gastrointestinal tract haemorrhage (3.8 %).

Table 2: Bleeding* and anaemia events rates in patients exposed to rivaroxaban across the completed phase III studies

Indication	Any bleeding	Anaemia
Prevention of VTE in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6.8% of patients	5.9% of patients
Prevention of VTE in medically ill patients	12.6% of patients	2.1% of patients
Treatment of DVT, PE and prevention of recurrence	23% of patients	1.6% of patients
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	28 per 100 patient years	2.5 per 100 patient years
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	22 per 100 patient years	1.4 per 100 patient years
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	6.7 per 100 patient years	0.15 per 100 patient years**

* For all rivaroxaban studies all bleeding events are collected, reported and adjudicated.

** In the COMPASS study, there is a low anaemia incidence as a selective approach to adverse event collection was applied

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of adverse reactions reported with Xarelto are summarised in Table 3 below by system organ class (in MedDRA) and by frequency.

Frequencies are defined as:
very common (≥ 1/10)
common (≥ 1/100 to < 1/10)
uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)
very rare (< 1/10,000)
not known (cannot be estimated from the available data)

Table 3: All adverse reactions reported in patients in phase III clinical trials or through post-marketing use*

Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocytosis (incl. platelet count increased)[A], Thrombocytopenia			
Immune system disorders				
	Allergic reaction, dermatitis allergic, Angioedema and allergic oedema		Anaphylactic reactions including anaphylactic shock	
Nervous system disorders				
Dizziness, headache	Cerebral and intracranial haemorrhage, syncope			

Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Eye disorders				
Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)				
Cardiac disorders				
	Tachycardia			
Vascular disorders				
Hypotension, haematoma				
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Epistaxis, haemoptysis				
Gastrointestinal disorders				
Gingival bleeding, gastrointestinal tract haemorrhage (incl. rectal haemorrhage), gastrointestinal and abdominal pains, dyspepsia, nausea, constipation[A], diarrhoea, vomiting[A]	Dry mouth			
Hepatobiliary disorders				
Increase in transaminases	Hepatic impairment, Increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase[A], increased GGT[A]	Jaundice, Bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT), Cholestasis, Hepatitis (incl. hepatocellular injury)		
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Pruritus (incl. uncommon cases of generalised pruritus), rash, ecchymosis, cutaneous and subcutaneous haemorrhage	Urticaria		Stevens-Johnson syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis , DRESS syndrome	
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Pain in extremity[A]	Haemarthrosis	Muscle haemorrhage		Compartment syndrome secondary to a bleeding

Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Renal and urinary disorders				
Urogenital tract haemorrhage (incl. haematuria and menorrhagia[B]), renal impairment (incl. blood creatinine increased, blood urea increased)				Renal failure/acute renal failure secondary to a bleeding sufficient to cause hypoperfusion
General disorders and administration site conditions				
Fever[A], peripheral oedema, decreased general strength and energy (incl. fatigue and asthenia)	Feeling unwell (incl. malaise)	Localised oedema[A]		
Investigations				
	Increased LDH[A], increased lipase[A], increased amylase[A]			
Injury, poisoning and procedural complications				
Postprocedural haemorrhage (incl. postoperative anaemia, and wound haemorrhage), contusion, wound secretion[A]		Vascular pseudoaneurysm[C]		

A: observed in prevention of VTE in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery

B: observed in treatment of DVT, PE and prevention of recurrence as very common in women < 55 years

C: observed as uncommon in prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS (following percutaneous coronary intervention)

* A pre-specified selective approach to adverse event collection was applied. As incidence of adverse reactions did not increase and no new adverse reaction was identified, COMPASS study data were not included for frequency calculation in this table.

Description of selected adverse reactions

Due to the pharmacological mode of action, the use of Xarelto may be associated with an increased risk of occult or overt bleeding from any tissue or organ which may result in post haemorrhagic anaemia. The signs, symptoms, and severity (including fatal outcome) will vary according to the location and degree or extent of the bleeding and/or anaemia (see section 4.9 “Management of bleeding”). In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary including abnormal vaginal or increased menstrual bleeding) and anaemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding and quantify the clinical relevance of overt bleeding, as judged to be appropriate. The risk of bleedings may be increased in certain patient groups, e.g. those patients with uncontrolled severe arterial hypertension and/or on concomitant treatment affecting haemostasis (see section 4.4 “Haemorrhagic risk”). Menstrual bleeding may be intensified and/or prolonged. Haemorrhagic complications may present as weakness, paleness, dizziness, headache or unexplained

swelling, dyspnoea and unexplained shock. In some cases as a consequence of anaemia, symptoms of cardiac ischaemia like chest pain or angina pectoris have been observed.
Known complications secondary to severe bleeding such as compartment syndrome and renal failure due to hypoperfusion have been reported for Xarelto. Therefore, the possibility of haemorrhage is to be considered in evaluating the condition in any anticoagulated patient.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Rare cases of overdose up to 600 mg have been reported without bleeding complications or other adverse reactions. Due to limited absorption a ceiling effect with no further increase in average plasma exposure is expected at supratherapeutic doses of 50 mg rivaroxaban or above.
A specific antidote antagonising the pharmacodynamic effect of rivaroxaban is not available.
The use of activated charcoal to reduce absorption in case of rivaroxaban overdose may be considered.

Management of bleeding
Should a bleeding complication arise in a patient receiving rivaroxaban, the next rivaroxaban administration should be delayed or treatment should be discontinued as appropriate. Rivaroxaban has a half-life of approximately 5 to 13 hours (see section 5.2). Management should be individualised according to the severity and location of the haemorrhage. Appropriate symptomatic treatment could be used as needed, such as mechanical compression (e.g. for severe epistaxis), surgical haemostasis with bleeding control procedures, fluid replacement and haemodynamic support, blood products (packed red cells or fresh frozen plasma, depending on associated anaemia or coagulopathy) or platelets.
If bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of a specific procoagulant reversal agent should be considered, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor VIIa (r-FVIIa). However, there is currently very limited clinical experience with the use of these medicinal products in individuals receiving rivaroxaban. The recommendation is also based on limited non-clinical data. Re-dosing of recombinant factor VIIa shall be considered and titrated depending on improvement of bleeding. Depending on local availability, a consultation with a coagulation expert should be considered in case of major bleedings (see section 5.1).

Protamine sulphate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. There is limited experience with tranexamic acid and no experience with aminocaproic acid and aprotinin in individuals receiving rivaroxaban. There is neither scientific rationale for benefit nor experience with the use of the systemic haemostatic desmopressin in individuals receiving rivaroxaban. Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agents, direct factor Xa inhibitors, ATC code: B01AF01

Mechanism of action
Rivaroxaban is a highly selective direct factor Xa inhibitor with oral bioavailability. Inhibition of factor Xa interrupts the intrinsic and extrinsic pathway of the blood coagulation cascade, inhibiting both thrombin formation and development of thrombi. Rivaroxaban does not inhibit thrombin (activated factor II) and no effects on platelets have been demonstrated.

Pharmacodynamic effects

Dose-dependent inhibition of factor Xa activity was observed in humans. Prothrombin time (PT) is influenced by rivaroxaban in a dose dependent way with a close correlation to plasma concentrations (r value equals 0.98) if Neoplastin is used for the assay. Other reagents would provide different results. The readout for PT is to be done in seconds, because the INR is only calibrated and validated for coumarins and cannot be used for any other anticoagulant.

In patients receiving rivaroxaban for treatment of DVT and PE and prevention of recurrence, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 2 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) for 15 mg rivaroxaban twice daily ranged from 17 to 32 s and for 20 mg rivaroxaban once daily from 15 to 30 s. At trough (8 - 16 h after tablet intake) the 5/95 percentiles for 15 mg twice daily ranged from 14 to 24 s and for 20 mg once daily (18 - 30 h after tablet intake) from 13 to 20 s.

In patients with non-valvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 1 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) in patients treated with 20 mg once daily ranged from 14 to 40 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 10 to 50 s. At trough (16 - 36 h after tablet intake) the 5/95 percentiles in patients treated with 20 mg once daily ranged from 12 to 26 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 12 to 26 s.

In a clinical pharmacology study on the reversal of rivaroxaban pharmacodynamics in healthy adult subjects (n=22), the effects of single doses (50 IU/kg) of two different types of PCCs, a 3-factor PCC (Factors II, IX and X) and a 4-factor PCC (Factors II, VII, IX and X) were assessed. The 3-factor PCC reduced mean Neoplastin PT values by approximately 1.0 second within 30 minutes, compared to reductions of approximately 3.5 seconds observed with the 4-factor PCC. In contrast, the 3-factor PCC had a greater and more rapid overall effect on reversing changes in endogenous thrombin generation than the 4-factor PCC (see section 4.9).

The activated partial thromboplastin time (aPTT) and HepTest are also prolonged dose-dependently; however, they are not recommended to assess the pharmacodynamic effect of rivaroxaban. There is no need for monitoring of coagulation parameters during treatment with rivaroxaban in clinical routine. However, if clinically indicated rivaroxaban levels can be measured by calibrated quantitative anti-factor Xa tests (see section 5.2).

Clinical efficacy and safety

Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation

The Xarelto clinical programme was designed to demonstrate the efficacy of Xarelto for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation.

In the pivotal double-blind ROCKET AF study, 14,264 patients were assigned either to Xarelto 20 mg once daily (15 mg once daily in patients with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or to warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0). The median time on treatment was 19 months and overall treatment duration was up to 41 months.

34.9% of patients were treated with acetylsalicylic acid and 11.4% were treated with class III antiarrhythmic including amiodarone.

Xarelto was non-inferior to warfarin for the primary composite endpoint of stroke and non-CNS systemic embolism. In the per-protocol population on treatment, stroke or systemic embolism occurred in 188 patients on rivaroxaban (1.71% per year) and 241 on warfarin (2.16% per year) (HR 0.79; 95% CI, 0.66 - 0.96; P<0.001 for non-inferiority). Among all randomised patients analysed according to ITT, primary events occurred in 269 on rivaroxaban (2.12% per year) and 306 on warfarin (2.42% per year) (HR 0.88; 95% CI, 0.74 - 1.03; P<0.001 for non-inferiority; P=0.117 for superiority). Results for secondary endpoints as tested in hierarchical order in the ITT analysis are displayed in Table 4. Among patients in the warfarin group, INR values were within the therapeutic range (2.0 to 3.0) a mean of 55% of the time (median, 58%; interquartile range, 43 to 71). The effect of rivaroxaban did not differ across the level of centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 - 3.0) in the equally sized quartiles (P=0.74 for interaction). Within the highest quartile according to centre, the Hazard Ratio (HR) with rivaroxaban versus warfarin was 0.74 (95% CI, 0.49 - 1.12).

The incidence rates for the principal safety outcome (major and non-major clinically relevant bleeding events) were similar for both treatment groups (see Table 5).

Table 4: Efficacy results from phase III ROCKET AF

Study population	**ITT analyses of efficacy in patients with non-valvular atrial fibrillation**		
Treatment dose	**Xarelto 20 mg od (15 mg od in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)**	**Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)**	**HR (95% CI) p-value, test for superiority**
Stroke and non-CNS systemic embolism	269 (2.12)	306 (2.42)	0.88 (0.74 - 1.03) 0.117
Stroke, non-CNS systemic embolism and vascular death	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84 - 1.05) 0.265
Stroke, non-CNS systemic embolism, vascular death and myocardial infarction	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83 - 1.03) 0.158
Stroke	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76 - 1.07) 0.221
Non-CNS systemic embolism	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42 - 1.32) 0.308
Myocardial infarction	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72 - 1.16) 0.464

Table 5: Safety results from phase III ROCKET AF

Study population	**Patients with non-valvular atrial fibrillation[a)]**		
Treatment dose	**Xarelto 20 mg once a day (15 mg once a day in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)**	**Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)**	**HR (95% CI) p-value**
Major and non-major clinically relevant bleeding events	1,475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0.96 - 1.11) 0.442
Major bleeding events	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90 - 1.20) 0.576
Death due to bleeding*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003
Critical organ bleeding*	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53 - 0.91) 0.007
Intracranial haemorrhage*	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47 - 0.93) 0.019
Haemoglobin drop*	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03 - 1.44) 0.019
Transfusion of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood*	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01 - 1.55) 0.044
Non-major clinically relevant bleeding events	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)	1.04 (0.96 - 1.13) 0.345
All-cause mortality	208 (1.87)	250 (2.21)	0.85 (0.70 - 1.02) 0.073

a) Safety population, on treatment

* Nominally significant

In addition to the phase III ROCKET AF study, a prospective, single-arm, post-authorization, non-interventional, open-label cohort study (XANTUS) with central outcome adjudication including thromboembolic events and major bleeding has been conducted. 6,785 patients with non-valvular atrial fibrillation were enrolled for prevention of stroke and non-central nervous system (CNS) systemic embolism in clinical practice. The mean $CHADS_2$ and HAS-BLED scores were both 2.0 in XANTUS, compared to a mean $CHADS_2$ and HAS-BLED score of 3.5 and 2.8 in ROCKET AF, respectively. Major bleeding occurred in 2.1 per 100 patient years. Fatal haemorrhage was reported in 0.2 per 100 patient years and intracranial haemorrhage in 0.4 per 100 patient years. Stroke or non-CNS systemic embolism was recorded in 0.8 per 100 patient years.
These observations in clinical practice are consistent with the established safety profile in this indication.

Patients undergoing cardioversion

A prospective, randomised, open-label, multicentre, exploratory study with blinded endpoint evaluation (X-VERT) was conducted in 1504 patients (oral anticoagulant naive and pre-treated) with non-valvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion to compare rivaroxaban with dose-adjusted VKA (randomised 2:1), for the prevention of cardiovascular events. TEE- guided (1 - 5 days of pre-treatment) or conventional cardioversion (at least three weeks of pre-treatment) strategies were employed. The primary efficacy outcome (all stroke, transient ischaemic attack, non-CNS systemic embolism, myocardial infarction (MI) and cardiovascular death) occurred in 5 (0.5%) patients in the rivaroxaban group (n = 978) and 5 (1.0%) patients in the VKA group (n = 492; RR 0.50; 95% CI 0.15-

1.73; modified ITT population). The principal safety outcome (major bleeding) occurred in 6 (0.6%) and 4 (0.8%) patients in the rivaroxaban (n = 988) and VKA (n = 499) groups, respectively (RR 0.76; 95 % CI 0.21-2.67; safety population). This exploratory study showed comparable efficacy and safety between rivaroxaban and VKA treatment groups in the setting of cardioversion.

Patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement
A randomised, open-label, multicentre study (PIONEER AF-PCI) was conducted in 2,124 patients with non-valvular atrial fibrillation who underwent PCI with stent placement for primary atherosclerotic disease to compare safety of two rivaroxaban regimens and one VKA regimen. Patients were randomly assigned in a 1:1:1 fashion for an overall 12-month-therapy. Patients with a history of stroke or TIA were excluded.
Group 1 received rivaroxaban 15 mg once daily (10 mg once daily in patients with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) plus P2Y12 inhibitor. Group 2 received rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus DAPT (dual antiplatelet therapy i.e. clopidogrel 75 mg [or alternate P2Y12 inhibitor] plus low-dose acetylsalicylic acid [ASA]) for 1, 6 or 12 months followed by rivaroxaban 15 mg (or 10 mg for subjects with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) once daily plus low-dose ASA. Group 3 received dose-adjusted VKA plus DAPT for 1, 6 or 12 months followed by dose-adjusted VKA plus low-dose ASA.
The primary safety endpoint, clinically significant bleeding events, occurred in 109 (15.7%), 117 (16.6%), and 167 (24.0%) subjects in group 1, group 2 and group 3, respectively (HR 0.59; 95% CI 0.47-0.76; $p<0.001$, and HR 0.63; 95% CI 0.50-0.80; $p<0.001$, respectively). The secondary endpoint (composite of cardiovascular events CV death, MI, or stroke) occurred in 41 (5.9%), 36 (5.1%), and 36 (5.2%) subjects in the group 1, group 2 and group 3, respectively. Each of the rivaroxaban regimens showed a significant reduction in clinically significant bleeding events compared to the VKA regimen in patients with non-valvular atrial fibrillation who underwent a PCI with stent placement.
The primary objective of PIONEER AF-PCI was to assess safety. Data on efficacy (including thromboembolic events) in this population are limited.

Treatment of DVT, PE and prevention of recurrent DVT and PE
The Xarelto clinical programme was designed to demonstrate the efficacy of Xarelto in the initial and continued treatment of acute DVT and PE and prevention of recurrence.
Over 12,800 patients were studied in four randomised controlled phase III clinical studies (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension and Einstein Choice) and additionally a predefined pooled analysis of the Einstein DVT and Einstein PE studies was conducted. The overall combined treatment duration in all studies was up to 21 months.

In Einstein DVT 3,449 patients with acute DVT were studied for the treatment of DVT and the prevention of recurrent DVT and PE (patients who presented with symptomatic PE were excluded from this study). The treatment duration was for 3, 6 or 12 months depending on the clinical judgement of the investigator.
For the initial 3 week treatment of acute DVT 15 mg rivaroxaban was administered twice daily. This was followed by 20 mg rivaroxaban once daily.

In Einstein PE, 4,832 patients with acute PE were studied for the treatment of PE and the prevention of recurrent DVT and PE. The treatment duration was for 3, 6 or 12 months depending on the clinical judgement of the investigator.
For the initial treatment of acute PE 15 mg rivaroxaban was administered twice daily for three weeks. This was followed by 20 mg rivaroxaban once daily.

In both the Einstein DVT and the Einstein PE study, the comparator treatment regimen consisted of enoxaparin administered for at least 5 days in combination with vitamin K antagonist treatment until the PT/INR was in therapeutic range (≥ 2.0). Treatment was continued with a vitamin K antagonist dose-adjusted to maintain the PT/INR values within the therapeutic range of 2.0 to 3.0.

In Einstein Extension 1,197 patients with DVT or PE were studied for the prevention of recurrent

DVT and PE. The treatment duration was for an additional 6 or 12 months in patients who had completed 6 to 12 months of treatment for venous thromboembolism depending on the clinical judgment of the investigator. Xarelto 20 mg once daily was compared with placebo.
Einstein DVT, PE and Extension used the same pre-defined primary and secondary efficacy outcomes. The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent VTE defined as the composite of recurrent DVT or fatal or non-fatal PE. The secondary efficacy outcome was defined as the composite of recurrent DVT, non-fatal PE and all-cause mortality.
In Einstein Choice, 3,396 patients with confirmed symptomatic DVT and/or PE who completed 6-12 months of anticoagulant treatment were studied for the prevention of fatal PE or non-fatal symptomatic recurrent DVT or PE. Patients with an indication for continued therapeutic-dosed anticoagulation were excluded from the study. The treatment duration was up to 12 months depending on the individual randomisation date (median: 351 days). Xarelto 20 mg once daily and Xarelto 10 mg once daily were compared with 100 mg acetylsalicylic acid once daily.
The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent VTE defined as the composite of recurrent DVT or fatal or non-fatal PE.

In the Einstein DVT study (see Table 6) rivaroxaban was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary efficacy outcome ($p < 0.0001$ (test for non-inferiority); HR: 0.680 (0.443 - 1.042), p=0.076 (test for superiority)). The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) was reported with a HR of 0.67 ((95% CI: 0.47 - 0.95), nominal p value p=0.027) in favour of rivaroxaban. INR values were within the therapeutic range a mean of 60.3% of the time for the mean treatment duration of 189 days, and 55.4%, 60.1%, and 62.8% of the time in the 3-, 6-, and 12-month intended treatment duration groups, respectively. In the enoxaparin/VKA group, there was no clear relation between the level of mean centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 - 3.0) in the equally sized tertiles and the incidence of the recurrent VTE (P=0.932 for interaction). Within the highest tertile according to centre, the HR with rivaroxaban versus warfarin was 0.69 (95% CI: 0.35 - 1.35).

The incidence rates for the primary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) as well as the secondary safety outcome (major bleeding events) were similar for both treatment groups.

Table 6: Efficacy and safety results from phase III Einstein DVT

Study population	**3,449 patients with symptomatic acute deep vein thrombosis**	
Treatment dose and duration	**Xarelto[a)]** **3, 6 or 12 months** **N=1,731**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 or 12 months** **N=1,718**
Symptomatic recurrent VTE*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
Symptomatic recurrent PE	20 (1.2%)	18 (1.0%)
Symptomatic recurrent DVT	14 (0.8%)	28 (1.6%)
Symptomatic PE and DVT	1 (0.1%)	0
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Major bleeding events	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily
b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA
* $p < 0.0001$ (non-inferiority to a prespecified HR of 2.0); HR: 0.680 (0.443 - 1.042), p=0.076 (superiority)

In the Einstein PE study (see Table 7) rivaroxaban was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary efficacy outcome (p=0.0026 (test for non-inferiority); HR: 1.123 (0.749 - 1.684)). The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) was reported with a HR of 0.849 ((95% CI: 0.633 - 1.139), nominal p value p= 0.275). INR values were within the therapeutic range a mean of 63% of the time for the mean treatment duration of 215 days, and 57%, 62%, and 65% of the time in the 3-, 6-, and 12-month intended treatment duration groups, respectively. In the enoxaparin/VKA group, there was no clear relation between the level of mean centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 - 3.0) in the equally sized tertiles and the incidence of the recurrent VTE (p=0.082 for interaction). Within the highest tertile according to centre, the HR with rivaroxaban versus warfarin was 0.642 (95% CI: 0.277 - 1.484).

The incidence rates for the primary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) were slightly lower in the rivaroxaban treatment group (10.3% (249/2412)) than in the enoxaparin/VKA treatment group (11.4% (274/2405)). The incidence of the secondary safety outcome (major bleeding events) was lower in the rivaroxaban group (1.1% (26/2412)) than in the enoxaparin/VKA group (2.2% (52/2405)) with a HR 0.493 (95% CI: 0.308 - 0.789).

Table 7: Efficacy and safety results from phase III Einstein PE

Study population	**4,832 patients with an acute symptomatic PE**	
Treatment dose and duration	**Xarelto[a)] 3, 6 or 12 months N=2,419**	**Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 or 12 months N=2,413**
Symptomatic recurrent VTE*	50 (2.1%)	44 (1.8%)
Symptomatic recurrent PE	23 (1.0%)	20 (0.8%)
Symptomatic recurrent DVT	18 (0.7%)	17 (0.7%)
Symptomatic PE and DVT	0	2 (<0.1%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	11 (0.5%)	7 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Major bleeding events	26 (1.1%)	52 (2.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily
b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA
* $p < 0.0026$ (non-inferiority to a prespecified HR of 2.0); HR: 1.123 (0.749 - 1.684)

A prespecified pooled analysis of the outcome of the Einstein DVT and PE studies was conducted (see Table 8).

Table 8: Efficacy and safety results from pooled analysis of phase III Einstein DVT and Einstein PE

Study population	**8,281 patients with an acute symptomatic DVT or PE**	
Treatment dose and duration	**Xarelto[a)] 3, 6 or 12 months N=4,150**	**Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 or 12 months N=4,131**
Symptomatic recurrent VTE*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
Symptomatic recurrent PE	43 (1.0%)	38 (0.9%)
Symptomatic recurrent DVT	32 (0.8%)	45 (1.1%)
Symptomatic PE and DVT	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Major bleeding events	40 (1.0%)	72 (1.7%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily
b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA
* $p < 0.0001$ (non-inferiority to a prespecified HR of 1.75); HR: 0.886 (0.661 - 1.186)

The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) of the pooled analysis was reported with a HR of 0.771 ((95% CI: 0.614 - 0.967), nominal p value $p = 0.0244$).

In the Einstein Extension study (see Table 9) rivaroxaban was superior to placebo for the primary and secondary efficacy outcomes. For the primary safety outcome (major bleeding events) there was a non-significant numerically higher incidence rate for patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily compared to placebo. The secondary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) showed higher rates for patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily compared to placebo.

Table 9: Efficacy and safety results from phase III Einstein Extension

Study population	**1,197 patients continued treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism**	
Treatment dose and duration	**Xarelto[a)] 6 or 12 months N=602**	**Placebo 6 or 12 months N=594**
Symptomatic recurrent VTE*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
Symptomatic recurrent PE	2 (0.3%)	13 (2.2%)
Symptomatic recurrent DVT	5 (0.8%)	31 (5.2%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Major bleeding events	4 (0.7%)	0 (0.0%)
Clinically relevant non-major bleeding	32 (5.4%)	7 (1.2%)

a) Rivaroxaban 20 mg once daily
* $p < 0.0001$ (superiority), HR: 0.185 (0.087 - 0.393)

In the Einstein Choice study (see Table 10) Xarelto 20 mg and 10 mg were both superior to 100 mg acetylsalicylic acid for the primary efficacy outcome. The principal safety outcome (major bleeding events) was similar for patients treated with Xarelto 20 mg and 10 mg once daily compared to 100 mg acetylsalicylic acid.

Table 10: Efficacy and safety results from phase III Einstein Choice

Study population	**3,396 patients continued prevention of recurrent venous thromboembolism**		
Treatment dose	**Xarelto 20 mg od N=1,107**	**Xarelto 10 mg od N=1,127**	**ASA 100 mg od N=1,131**
Treatment duration median [interquartile range]	349 [189-362] days	353 [190-362] days	350 [186-362] days
Symptomatic recurrent VTE	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
Symptomatic recurrent PE	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
Symptomatic recurrent DVT	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	2 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
Symptomatic recurrent VTE, MI, stroke, or non-CNS systemic embolism	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Major bleeding events	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Clinically relevant non-major bleeding	30 (2.7)	22 (2.0)	20 (1.8)
Symptomatic recurrent VTE or major bleeding (net clinical benefit)	23 (2.1%)$^{+}$	17 (1.5%)$^{++}$	53 (4.7%)

* p<0.001(superiority) Xarelto 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.34 (0.20-0.59)
** p<0.001 (superiority) Xarelto 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.26 (0.14-0.47)
$^{+}$ Xarelto 20 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.44 (0.27-0.71), p=0.0009 (nominal)
$^{++}$ Xarelto 10 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.32 (0.18-0.55), p<0.0001 (nominal)

In addition to the phase III EINSTEIN programme, a prospective, non-interventional, open-label cohort study (XALIA) with central outcome adjudication including recurrent VTE, major bleeding and death has been conducted. 5,142 patients with acute DVT were enrolled to investigate the long-term safety of rivaroxaban compared with standard-of-care anticoagulation therapy in clinical practice. Rates of major bleeding, recurrent VTE and all-cause mortality for rivaroxaban were 0.7%, 1.4% and 0.5%, respectively. There were differences in patient baseline characteristics including age, cancer and renal impairment. A pre-specified propensity score stratified analysis was used to adjust for measured baseline differences but residual confounding may, in spite of this, influence the results. Adjusted HRs comparing rivaroxaban and standard-of-care for major bleeding, recurrent VTE and all-cause mortality were 0.77 (95% CI 0.40 - 1.50), 0.91 (95% CI 0.54 - 1.54) and 0.51 (95% CI 0.24 - 1.07), respectively. These results in clinical practice are consistent with the established safety profile in this indication.

Patients with high risk triple positive antiphospholipid syndrome
In an investigator sponsored, randomized open-label multicenter study with blinded endpoint adjudication, rivaroxaban was compared to warfarin in patients with a history of thrombosis, diagnosed with antiphospholipid syndrome and at high risk for thromboembolic events (positive for all 3 antiphospholipid tests: lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies). The trial was terminated prematurely after the enrolment of 120 patients due to an excess of events among patients in the rivaroxaban arm. Mean follow-up was

569 days. 59 patients were randomized to rivaroxaban 20 mg (15 mg for patients with creatinine clearance (CrCl) <50 mL/min) and 61 to warfarin (INR 2.0-3.0). Thromboembolic events occurred in 12% of patients randomized to rivaroxaban (4 ischaemic strokes and 3 myocardial infarctions). No events were reported in patients randomized to warfarin. Major bleeding occurred in 4 patients (7%) of the rivaroxaban group and 2 patients (3%) of the warfarin group.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Xarelto in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of thromboembolic events. The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Xarelto in all subsets of the paediatric population in the prevention of thromboembolic events (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Rivaroxaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 2 - 4 hours after tablet intake.
Oral absorption of rivaroxaban is almost complete and oral bioavailability is high (80 - 100%) for the 2.5 mg and 10 mg tablet dose, irrespective of fasting/fed conditions. Intake with food does not affect rivaroxaban AUC or C_{max} at the 2.5 mg and 10 mg dose.
Due to a reduced extent of absorption an oral bioavailability of 66% was determined for the 20 mg tablet under fasting conditions. When Xarelto 20 mg tablets are taken together with food increases in mean AUC by 39% were observed when compared to tablet intake under fasting conditions, indicating almost complete absorption and high oral bioavailability. Xarelto 15 mg and 20 mg are to be taken with food (see section 4.2).
Rivaroxaban pharmacokinetics are approximately linear up to about 15 mg once daily in fasting state. Under fed conditions Xarelto 10 mg, 15 mg and 20 mg tablets demonstrated dose-proportionality. At higher doses rivaroxaban displays dissolution limited absorption with decreased bioavailability and decreased absorption rate with increased dose.
Variability in rivaroxaban pharmacokinetics is moderate with inter-individual variability (CV%) ranging from 30% to 40%.
Absorption of rivaroxaban is dependent on the site of its release in the gastrointestinal tract. A 29% and 56% decrease in AUC and C_{max} compared to tablet was reported when rivaroxaban granulate is released in the proximal small intestine. Exposure is further reduced when rivaroxaban is released in the distal small intestine, or ascending colon. Therefore, administration of rivaroxaban distal to the stomach should be avoided since this can result in reduced absorption and related rivaroxaban exposure.
Bioavailability (AUC and C_{max}) was comparable for 20 mg rivaroxaban administered orally as a crushed tablet mixed in apple puree, or suspended in water and administered via a gastric tube followed by a liquid meal, compared to a whole tablet. Given the predictable, dose-proportional pharmacokinetic profile of rivaroxaban, the bioavailability results from this study are likely applicable to lower rivaroxaban doses.

Distribution
Plasma protein binding in humans is high at approximately 92% to 95%, with serum albumin being the main binding component. The volume of distribution is moderate with V_{ss} being approximately 50 litres.

Biotransformation and elimination
Of the administered rivaroxaban dose, approximately 2/3 undergoes metabolic degradation, with half then being eliminated renally and the other half eliminated by the faecal route. The final 1/3 of the administered dose undergoes direct renal excretion as unchanged active substance in the urine, mainly via active renal secretion.
Rivaroxaban is metabolised via CYP3A4, CYP2J2 and CYP-independent mechanisms. Oxidative degradation of the morpholinone moiety and hydrolysis of the amide bonds are the major sites of

biotransformation. Based on *in vitro* investigations rivaroxaban is a substrate of the transporter proteins P-gp (P-glycoprotein) and Bcrp (breast cancer resistance protein).
Unchanged rivaroxaban is the most important compound in human plasma, with no major or active circulating metabolites being present. With a systemic clearance of about 10 l/h, rivaroxaban can be classified as a low-clearance substance. After intravenous administration of a 1 mg dose the elimination half-life is about 4.5 hours. After oral administration the elimination becomes absorption rate limited. Elimination of rivaroxaban from plasma occurs with terminal half-lives of 5 to 9 hours in young individuals, and with terminal half-lives of 11 to 13 hours in the elderly.

Special populations

Gender

There were no clinically relevant differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between male and female patients.

Elderly population

Elderly patients exhibited higher plasma concentrations than younger patients, with mean AUC values being approximately 1.5 fold higher, mainly due to reduced (apparent) total and renal clearance. No dose adjustment is necessary.

Different weight categories

Extremes in body weight (< 50 kg or > 120 kg) had only a small influence on rivaroxaban plasma concentrations (less than 25%). No dose adjustment is necessary.

Inter-ethnic differences

No clinically relevant inter-ethnic differences among Caucasian, African-American, Hispanic, Japanese or Chinese patients were observed regarding rivaroxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Hepatic impairment

Cirrhotic patients with mild hepatic impairment (classified as Child Pugh A) exhibited only minor changes in rivaroxaban pharmacokinetics (1.2 fold increase in rivaroxaban AUC on average), nearly comparable to their matched healthy control group. In cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (classified as Child Pugh B), rivaroxaban mean AUC was significantly increased by 2.3 fold compared to healthy volunteers. Unbound AUC was increased 2.6 fold. These patients also had reduced renal elimination of rivaroxaban, similar to patients with moderate renal impairment. There are no data in patients with severe hepatic impairment.
The inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 2.6 in patients with moderate hepatic impairment as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 2.1. Patients with moderate hepatic impairment were more sensitive to rivaroxaban resulting in a steeper PK/PD relationship between concentration and PT.
Xarelto is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk, including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 4.3).

Renal impairment

There was an increase in rivaroxaban exposure correlated to decrease in renal function, as assessed via creatinine clearance measurements. In individuals with mild (creatinine clearance 50 - 80 ml/min), moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) and severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment, rivaroxaban plasma concentrations (AUC) were increased 1.4, 1.5 and 1.6 fold respectively. Corresponding increases in pharmacodynamic effects were more pronounced. In individuals with mild, moderate and severe renal impairment the overall inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 1.5, 1.9 and 2.0 respectively as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 1.3, 2.2 and 2.4 respectively. There are no data in patients with creatinine clearance < 15 ml/min.
Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.
Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min. Xarelto is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min (see section 4.4).

Pharmacokinetic data in patients
In patients receiving rivaroxaban for treatment of acute DVT 20 mg once daily the geometric mean concentration (90% prediction interval) 2 - 4 h and about 24 h after dose (roughly representing maximum and minimum concentrations during the dose interval) was 215 (22 - 535) and 32 (6 - 239) mcg/l, respectively.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship
The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship between rivaroxaban plasma concentration and several PD endpoints (factor Xa inhibition, PT, aPTT, Heptest) has been evaluated after administration of a wide range of doses (5 - 30 mg twice a day). The relationship between rivaroxaban concentration and factor Xa activity was best described by an E_{max} model. For PT, the linear intercept model generally described the data better. Depending on the different PT reagents used, the slope differed considerably. When Neoplastin PT was used, baseline PT was about 13 s and the slope was around 3 to 4 s/(100 mcg/l). The results of the PK/PD analyses in Phase II and III were consistent with the data established in healthy subjects.

Paediatric population
Safety and efficacy have not been established for children and adolescents up to 18 years.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single dose toxicity, phototoxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and juvenile toxicity.
Effects observed in repeat-dose toxicity studies were mainly due to the exaggerated pharmacodynamic activity of rivaroxaban. In rats, increased IgG and IgA plasma levels were seen at clinically relevant exposure levels.
In rats, no effects on male or female fertility were seen. Animal studies have shown reproductive toxicity related to the pharmacological mode of action of rivaroxaban (e.g. haemorrhagic complications). Embryo-foetal toxicity (post-implantation loss, retarded/progressed ossification, hepatic multiple light coloured spots) and an increased incidence of common malformations as well as placental changes were observed at clinically relevant plasma concentrations. In the pre- and post-natal study in rats, reduced viability of the offspring was observed at doses that were toxic to the dams.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Hypromellose 2910
Sodium laurilsulphate
Magnesium stearate

Film-coat
Macrogol 3350
Hypromellose 2910
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide red (E 172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PP/Aluminium foil blisters in cartons of 10, 14, 28 or 98 film-coated tablets or perforated unit dose blisters in cartons of 10 x 1, or 100 x 1 or in multipacks containing 100 (10 packs of 10 x 1) film-coated tablets.
PVC/PVDC/Aluminium foil blisters in cartons of 14 film-coated tablets.
HDPE bottles with a PP screw cap containing 100 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049.

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 30 September 2008
Date of latest renewal: 22 May 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

製品概要

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Xarelto®フィルムコーティング錠
15mg 及び 20mg

2019 年 10 月 10 日付

欧州医薬品庁ウェブサイト掲載版

Table of Contents

1. 医薬品の名称 3

2. 有効成分に関する組成 3

3. 剤型 3

4. 臨床的特徴 3

4.1 効能又は効果 3

4.2 用法及び用量 4

4.3 禁忌 8

4.4 特別警告及び使用上の注意 8

4.5 相互作用 12

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦 14

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響 15

4.8 副作用 15

4.9 過量投与 19

5. 薬理 20

5.1 薬効薬理 20

5.2 薬物動態 33

5.3 非臨床安全性 36

6. 製剤 37

6.1 添加物 37

6.2　配合禁忌 37

6.3　使用期限 37

6.4　貯法等に関する使用上の注意 37

6.5　容器の性質及び内容 37

6.6　廃棄時の特別な注意 38

7.　医薬品市販承認取得者 38

8.　医薬品市販承認許可番号 38

9.　初回承認日/承認更新日 38

10.　改訂年月 38

1. 医薬品の名称

Xarelto 15mg フィルムコーティング錠（以下、Xarelto 15mg）

Xarelto 20mg フィルムコーティング錠（以下、Xarelto 20mg）

2. 有効成分に関する組成

本剤 1 錠中に、Xarelto 15mg はリバーロキサバン 15mg を、Xarelto 20mg はリバーロキサバン 20mg を含有する。

作用が知られている賦形剤

本剤 1 錠中に、Xarelto 15mg は乳糖 24.13mg を、Xarelto 20mg は乳糖 21.76mg を一水和物として含有する（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）

添加物はすべて、「6.1 添加物」の項に示す。

3. 剤型

フィルムコーティング錠（直径 6mm、曲率半径 9mm）

Xarelto 15mg

円形、両凸型、赤色の錠剤であり、表面に三角と「15」、裏面にバイエルクロスの表示がある。

Xarelto 20mg

円形、両凸型、赤褐色の錠剤であり、表面に三角と「20」、裏面にバイエルクロスの表示がある。

4. 臨床的特徴

4.1 効能又は効果

非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制（うっ血性心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往等の危険因子を 1 つ以上有する患者）

深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制

（血行動態が不安定な PE 患者については「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）

4.2　　用法及び用量

脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

本剤の推奨用量は、1 日最高用量の 20mg 1 日 1 回投与である。

脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に対する有益性が出血リスクを上回ると判断される場合は、本剤の投与を長期間継続すること（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

本剤の飲み忘れがあった場合、直ちに服用させ、翌日からは 1 日 1 回の服用を継続させること。飲み忘れの場合であっても、1 日に 2 回分を服用しないこと。

DVT 及び PE の治療及び再発抑制

急性 DVT 又は急性 PE 患者の初期治療に用いる場合の推奨用量は、15mg 1 日 2 回 3 週間投与であり、その後の継続治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制を目的として用いる場合の推奨用量は、20mg 1 日 1 回投与である。

主要な一過性危険因子（最近の大手術あるいは外傷）により発症した DVT 又は PE の患者においては、本剤の短期間（少なくとも 3 ヵ月以上）投与を考慮すること。主要な一過性の危険因子と関係のない DVT 又は PE、明確な理由がなく発症した DVT 又は PE、あるいは再発性 DVT 又は PE の既往を有する患者においては、より長期間の投与を考慮すること。

DVT 及び PE の再発抑制を延長する必要がある場合（DVT 又は PE に対する 6 ヵ月以上の治療完了後）、推奨用量は 10mg 1 日 1 回投与である。複雑な合併症を有する患者、あるいは長期再発抑制を目的として本剤 10mg 1 日 1 回投与中に DVT 又は PE を再発した患者等、DVT 又は PE の再発リスクが高いと考えられる患者には、本剤 20mg 1 日 1 回投与を考慮すること。

本剤の投与期間及び投与量は、治療上の有益性及び出血リスクを症例ごとに慎重に評価した上で決定すること（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

		用法・用量	1 日最高用量
DVT 及び PE の治療及び再発抑制	投与 1～21 日目	15mg 1 日 2 回	30mg
	投与 22 日目以降	20mg 1 日 1 回	20mg
DVT 及び PE の再発抑制	6 ヵ月以上の DVT 又は PE の治療完了後	10mg 1 日 1 回 又は 20mg 1 日 1 回	10mg 又は 20mg

本剤については、初期治療の 21 日間投与後に、15mg 錠から 20mg 錠に切り替えやすいよう、DVT 及び PE の治療用として、4 週間の治療開始パックが利用可能である。

本剤 15mg 1 日 2 回投与の期間中（投与 1～21 日目）に飲み忘れがあった場合、直ちに本剤を服用させ、当日の 1 日用量が 30mg となるようにすること。この場合、本剤 15mg 錠を 1 度に 2 錠服用させてよい。翌日からは通常どおりに本剤 15mg 1 日 2 回の服用を継続させること。

本剤1日1回投与期に飲み忘れがあった場合、直ちに服用させ、翌日からは1日1回の服用を継続させること。飲み忘れの場合であっても、1日に2回分を服用しないこと。

ビタミンK拮抗薬（VKA）から本剤への切り替え

脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に用いる場合、VKAの投与を中止し、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の値が3.0以下であることを確認した後に、本剤の投与を開始すること。

DVT及びPEの治療及び再発抑制に用いる場合、VKAの投与を中止し、PT-INRの値が2.5以下であることを確認した後に、本剤の投与を開始すること。

VKAから本剤への切り替え時において、PT-INRが見かけ上、高値を示すことがあり、本剤の抗凝固作用を反映する適切な指標とならないので、モニタリングには使用しないこと（「4.5相互作用」の項参照）。

本剤からVKAへの切り替え

本剤からVKAへの切り替え時において抗凝固療法が不十分になる可能性が示唆されている。本剤から他の抗凝固剤への切り替える時には、抗凝固作用が維持されるよう注意すること。本剤もPT-INRに影響を及ぼす。

本剤からVKAへの切り替え時には、PT-INRが2.0以上となるまでVKAを本剤と併用すること。切り替え時の初期2日間においては、VKAの投与は標準的な初期用量から開始し、PT-INRの値に従って用量を調節すること。PT-INRの測定は、切り替え時におけるVKAと本剤の併用期間中は、本剤の前回投与後24時間以上経過した後で、次回投与の前に行うこと。本剤の投与終了後は、本剤の最終投与から24時間経過した後であれば、PT-INRの値を信頼してよい（「4.5 相互作用」及び「5.2 薬物動態」の項参照）。

非経口抗凝固剤から本剤への切り替え

非経口抗凝固剤の投与を受けている患者には、非経口抗凝固剤の投与を中止し、次回の非経口抗凝固剤〔低分子量ヘパリン（LMWH）製剤等〕投与が予定された時間の0～2時間前より、あるいは非経口抗凝固剤〔未分画ヘパリン（UFH）静注製剤等〕の持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。

本剤から非経口抗凝固剤への切り替え

本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。

特殊集団

腎障害

限られた臨床データにおいて、重度の腎障害〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）15～29mL/min〕のある患者では、リバーロキサバンの血漿中濃度が有意に上昇することが示唆されている。これらの患者には、本剤を慎重に投与すること。CL_{CR}＜15mL/min の患者には、本剤の使用は推奨されない（「4.4 特別警告及び使用上の注意」及び「5.2 薬物動態」の項参照）。

中等度（CL_{CR} 30～49mL/min）又は重度（CL_{CR} 15～29mL/min）の腎障害のある患者に対する推奨用量は以下のとおりである。

- NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に用いる場合の推奨用量は15mg 1 日 1 回である（「5.2 薬物動態」の項参照）。
- DVT 及び PE の治療並びに再発性 DVT 及び PE の発症抑制に用いる場合の推奨用量は、初期 3 週間は 15mg 1 日 2 回、その後は 20mg 1 日 1 回である。出血リスクが DVT 及び PE の再発リスクを上回ると判断される患者の場合は、20mg 1 日 1 回から 15mg 1 日 1 回への減量を考慮すべきである。15mg は薬物動態（PK）モデルから推奨される用量であり、これらの患者における臨床環境での検討を踏まえたものではない（「4.4 特別警告及び使用上の注意」、「5.1 薬効薬理」及び「5.2 薬物動態」の項参照）。
  推奨用量が 10mg 1 日 1 回の場合は、推奨用量からの用量調節は不要である。

軽度（CL_{CR} 50～80mL/min）の腎障害のある患者には、用量調節は不要である（「5.2 薬物動態」の項参照）。

肝障害

本剤は、Child-Pugh 分類 B 及び C の肝硬変の患者も含む、血液凝固障害及び臨床的に重大な出血の危険性を伴う肝疾患のある患者には禁忌である（「4.3 禁忌」及び「5.2 薬物動態」の項参照）。

高齢者

高齢者に対する用量調節は不要である（「5.2 薬物動態」の項参照）。

体重

体重による用量調節は不要である（「5.2 薬物動態」の項参照）。

性別

性別による用量調節は不要である（「5.2 薬物動態」の項参照）。

小児等

18 歳未満の患者における本剤の使用経験はなく、これらの患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていないので、これらの患者には本剤の使用は推奨されない。

電気的除細動施行患者

電気的除細動を受けることがある患者において、本剤の投与を開始及び継続してもよい。事前に抗凝固剤投与を受けていない患者で経食道心エコー（TEE）を用いる電気的除細動を行う場合、適切な抗凝固作用が得られるよう、電気的除細動の 4 時間以上前に本剤を投与すること（「5.1 薬効薬理」及び「5.2 薬物動態」の項参照）。患者が、本剤を処方通りに服用していることを確認すること。本剤投与の開始及び継続期間は、電気的除細動施行患者における抗凝固療法に関するガイドラインの推奨内容を考慮し、決定すること。

ステント留置を伴う経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を施行した非弁膜性心房細動（NVAF）患者

経口抗凝固療法を必要とし、ステント留置を伴う PCI を施行した NVAF 患者に対して、本剤を 15mg 1 日 1 回投与(又は、中等度の腎障害〔クレアチニンクリアランス(CL_{CR})30～49mL/min〕のある患者には本剤 10mg 1 日 1 回投与）に減量し、最大 12 ヵ月間、$P2Y_{12}$阻害薬に上乗せ投与することの使用経験は限られている。(「4.4 特別警告及び使用上の注意」及び「5.2 薬物動態」の項参照)

<u>投与方法</u>

本剤は内服剤である。本剤は食後に服用すること（「5.2 薬物動態」の項参照）。

錠剤をそのまま嚥下できない患者には、使用直前に本剤を粉砕し、水又はアップルソースと混ぜて経口投与してよい。粉砕した本剤 15mg 又は 20mg の投与後には、直ちに食事を摂取させること。

粉砕した本剤を、胃管を通じて投与してよい。本剤の投与前にこれらチューブの位置を確認すること。粉砕した本剤を少量の水とともに投与し、投与後は水でチューブを洗浄する。粉砕した本剤 15mg 又は 20mg の投与後には、直ちに経腸栄養を行うこと（「5.2 薬物動態」の項参照）。

4.3　禁忌

- リバーロキサバン又は「6.1 添加物」の項に記載されている本剤の原薬又は添加物のいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者
- 臨床的に重大な活動性出血のある患者
- 活動性又は寛解後日の浅い消化管潰瘍、もしくは出血リスクの高い悪性新生物を有する患者、脳脊髄損傷後日の浅い患者、脳脊髄又は眼の手術後日の浅い患者、頭蓋内出血発症後日の浅い患者、食道静脈瘤又はその疑い、動静脈奇形、動脈瘤、脊髄内又は脳内に血管異常のある患者等、重大な出血のリスクが問題となる病変又は状況の患者
- 抗凝固療法の切り替え（「4.2 用法及び用量」の項参照）時、及び中心静脈又は動脈カテーテルの開存維持に必要な用量の未分画ヘパリン（UFH）投与時を除く、他の抗凝固剤〔UFH、低分子量ヘパリン（LMWH；エノキサパリン、ダルテパリン等）、ヘパリン誘導体（フォンダパリヌクス等）、経口抗凝固剤（ワルファリン、ダビガトランエテキシラート、アピキサバン等）〕を併用中の患者（「4.5 相互作用」の項参照）
- Child-Pugh 分類 B 及び C の肝硬変の患者も含む、血液凝固障害及び臨床的に重大な出血の危険性を伴う肝疾患のある患者（「5.2 薬物動態」の項参照）
- 妊婦及び授乳婦（「4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦」の項参照）

4.4　特別警告及び使用上の注意

本剤の投与期間中、従来の抗凝固療法と同様に、患者の臨床症状を観察すること。

出血リスク

他の抗凝固剤と同様に、本剤投与中は、出血の徴候を慎重に観察すること。出血の危険性が増大している場合では、慎重に投与すること。重度の出血が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。

本剤が長期投与された臨床試験において、本剤群に粘膜性出血（鼻出血、歯肉出血、消化管出血、尿路出血、異常な膣出血又は月経出血の増加を含む性器出血）及び貧血が VKA 群よりも高い頻度で認められた。したがって、臨床症状の観察を適切に行うとともに、ヘモ

グロビン値又はヘマトクリット値の測定は不顕性出血の発見、及び顕性出血の臨床的関連性の定量化への一助となるので、適宜、実施すること。

以下の患者集団においては、出血の危険性が増大しているので、本剤の投与開始後より、出血性合併症及び貧血の徴候及び症状を十分に観察すること（「4.8 副作用」の項参照）。

ヘモグロビン値又は血圧に原因不明の低下が認められた場合は、出血部位の有無を確認すること。

本剤の投与中において、リバーロキサバンの曝露量を日常的にモニタリングする必要はないが、抗第Ｘa 因子活性を較正された定量的方法で測定することにより、リバーロキサバン濃度を知ることができる。過量投与及び緊急的手術等の状況では、例外的に、リバーロキサバンの曝露量を知ることが臨床的判断の一助となる（「5.1 薬効薬理」及び「5.2 薬物動態」の項参照）。

腎障害

重度の腎障害のある患者（CL_{CR} ＜30mL/min）では、リバーロキサバンの血漿中濃度が有意に上昇し（平均で 1.6 倍）、出血の危険性が増大するおそれがある。CL_{CR}15～29mL/min の患者に本剤を用いる場合は慎重に投与すること。CL_{CR} ＜15mL/min の患者には本剤の使用は推奨されない。（「4.2 用法及び用量」及び「5.2 薬物動態」の項参照）。

腎障害のある患者では、リバーロキサバンの血漿中薬物濃度を上昇させる薬剤と本剤を併用する場合は、慎重に投与すること（「4.5 相互作用」の項参照）。

相互作用

アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール等）又は HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）が全身投与されている患者には、本剤の使用は推奨されない。これらの薬剤は CYP3A4 及び P-糖たん白（P-gp）に対する強力な阻害剤であるため、臨床的に問題となる程度（平均で 2.6 倍）までリバーロキサバンの血漿中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある（「4.5 相互作用」の項参照）。

非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）、アセチルサリチル酸（アスピリン）又は血小板凝集抑制作用を有する薬剤又は選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）等、止血に影響を及ぼす薬剤が併用投与されている患者には、本剤を慎重に投与すること。潰瘍性消化管疾患の危険性がある患者には、適切な予防的治療を考慮すること（「4.5 相互作用」の項参照）。

出血に対する他の危険因子

他の抗血栓剤と同様に、出血の危険性が増大している次の患者には本剤の使用は推奨され

ない。

- 先天性又は後天性の出血性疾患
- コントロール出来ない重症の動脈性高血圧症
- 活動性の潰瘍を伴わないが、出血性合併症に繋がるおそれがある消化管疾患（炎症性腸疾患、食道炎、胃炎及び胃食道逆流症等）
- 血管性網膜症
- 気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者

人工心臓弁置換患者

本剤は、経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）施行後、日の浅い患者における血栓予防に使用すべきではない。人工心臓弁置換患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されておらず、本剤を投与した場合に適切な抗凝固作用が得られることを示す成績は得られていない。人工心臓弁置換患者には、本剤の使用は推奨されない。

抗リン脂質抗体症候群患者

本剤を含む直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）は、抗リン脂質抗体症候群と診断され、血栓症の既往歴のある患者への使用は推奨されない。特にループス抗凝固因子、抗カルジオリピン抗体及び抗β2グリコプロテインⅠ抗体のすべてが陽性の患者では、DOACによる治療により、ビタミンK拮抗薬の治療時よりも、血栓性イベントの再発率が増加する可能性がある。

ステント留置を伴うPCIを施行したNVAF患者

ステント留置を伴うPCIを施行したNVAF患者に関しては、安全性評価を主な目的とした介入試験の臨床データが利用可能である。この患者集団における有効性のデータは限られている（「4.2 用法及び用量」及び「5.1 薬効薬理」の項参照）。脳卒中又は一過性脳虚血性発作（TIA）の既往等を有する患者におけるデータは存在しない。

血行動態が不安定なPE患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要なPE患者

血行動態が不安定なPE患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要なPE患者に対する本剤の安全性及び有効性は治験において確立されていないので、これらの患者に対するUFHの代替療法として本剤を使用することは推奨されない。

脊椎/硬膜外麻酔又は穿刺

血栓塞栓性合併症の発症抑制を目的として抗血栓剤が投与されている患者に、脳脊髄幹麻酔（脊椎/硬膜外麻酔）又は脊椎穿刺を行う場合、脊髄/硬膜外血腫を生じ、長期間継続する、又は永続的な麻痺が引き起こされるおそれがある。

術後の硬膜外カテーテル留置、又は止血に影響を及ぼす薬剤との併用により、これら事象のリスクが増加するおそれがある。これら事象のリスクは、損傷を伴う、又は頻回の脊椎穿刺によっても、増加するおそれがある。神経学的障害（下肢の感覚鈍麻、錯感覚又は脱

力感、腸又は膀胱の機能障害等）の徴候及び症状の有無について、患者を頻回に観察すること。神経学的な異常が認められた場合、速やかに診断を行い、処置を講ずること。抗凝固療法を実施中、又は血栓予防のために抗凝固療法を受けることになる患者に対して、脳脊髄幹インターベンションを行う前には、潜在的な有益性と危険性を考慮すること。これらの環境において、本剤 15mg/20mg の使用経験はない。
脊椎/硬膜外麻酔又は脊椎穿刺を本剤と併用した場合の出血リスクを抑えるためには、本剤の薬物動態を考慮し、本剤の抗凝固作用が低下する時間帯に硬膜外カテーテルの留置又は抜去もしくは腰椎穿刺を行うこと。しかしながら、各患者で抗凝固作用が十分に減弱する時間帯は明らかでない。
硬膜外カテーテルの抜去は、本剤の最終投与後、消失半減期の 2 倍以上、すなわち、若年の患者では 18 時間以上、高齢の患者で 26 時間以上経過した後に行うこと（「5.2 薬物動態」の項参照）。その後の本剤投与はカテーテル抜去後 6 時間以上経過した後に行うこと。
穿刺により血管損傷が認められた場合には、本剤の投与を 24 時間遅らせること。

インターベンション及び手術時における休薬及び投与再開

インターベンション及び手術（が必要であり、臨床的に可能と判断される場合は、本剤の投与中止より 24 時間以上経過した後に手術を開始すること。
インターベンション及び手術の開始を遅らせることが出来ない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。
手術やインターベンション後、患者の臨床状態に問題がなく、出血がないことを処方医が確認してから、本剤の投与を可及的速やかに再開すること（「5.2 薬物動態」の項参照）。

高齢者

高齢に伴い、出血の危険性が増大するおそれがある（「5.2 薬物動態」の項参照）。

皮膚反応

市販後調査において、スティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症及び DRESS 症候群を含む本剤の使用に関連した重篤な皮膚反応が報告されている（「4.8 副作用」の項参照）。これら反応に対する患者の危険性は、治療早期に最も高く、大多数の反応は治療開始後、数週間以内に発現した。重度の皮疹（拡大、強度、水疱等）の初回発現、又は粘膜病変に関連した過敏症を示すその他の兆候がみられた場合には、本剤の投与を中止すること。

添加物の情報

本剤は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症、ラクターゼ欠乏症又はグルコース-ガラクトース吸収不良等のまれな遺伝性疾患の患者には本剤を投与しないこと。

4.5　　相互作用

CYP3A4 及び P-gp 阻害剤

ケトコナゾール（400mg 1 日 1 回）又はリトナビル（600mg 1 日 2 回）と本剤との併用投与により、リバーロキサバンの血漿中濃度曲線下面積（AUC）は、それぞれ 2.6 倍及び 2.5 倍、最高血漿中濃度（C_{max}）は 1.7 倍及び 1.6 倍上昇し、薬力学的効果が有意に増強され、出血の危険性が増大するおそれがある。したがって、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール等のアゾール系抗真菌剤又は HIV プロテアーゼ阻害剤が全身投与されている患者には、本剤の使用は推奨されない。これらの薬剤は、CYP3A4 及び P-gp の両者に対する強力な阻害剤である（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

リバーロキサバンの消失経路である CYP3A4 及び P-gp のいずれか一方のみを強力に阻害する薬剤と本剤の併用投与時におけるリバーロキサバンの血漿中薬物濃度の上昇は、両者を強力に阻害する薬剤との併用時よりも小さいと考えられる。クラリスロマイシンは CYP3A4 を強力に、また P-gp を中等度に阻害するが、クラリスロマイシン（500mg 1 日 2 回）と本剤との併用投与により、リバーロキサバンの平均 AUC は 1.5 倍、C_{max} は 1.4 倍上昇した。このクラリスロマイシンとの相互作用はほとんどの患者において臨床的に問題とはみなされないが、リスクの高い患者においては潜在的に重要となりうる（腎障害患者については「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

エリスロマイシンは CYP3A4 及び P-gp の両者を中等度に阻害するが、エリスロマイシン（500mg 1 日 3 回）と本剤との併用投与により、リバーロキサバンの平均 AUC 及び C_{max} はいずれも 1.3 倍に上昇した。このエリスロマイシンとのる相互作用はほとんどの患者において臨床的に問題とはみなされないが、リスクの高い患者においては潜在的に重要となりうる。

軽度の腎障害のある患者では、エリスロマイシン（500 mg 1 日 3 回）と本剤との併用投与により、腎機能が正常な被験者に本剤のみを投与した場合と比較して、リバーロキサバンの平均 AUC は 1.8 倍、C_{max} は 1.6 倍上昇した。中等度の腎障害のある患者では、エリスロマイシンと本剤との併用投与により、腎機能が正常な被験者に本剤のみを投与した場合と比較して、リバーロキサバンの平均 AUC は 2.0 倍、C_{max} は 1.6 倍上昇した。エリスロマイシンにより、腎障害の影響は相加的に増加する（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

フルコナゾールは中等度に CYP3A4 を阻害するが、フルコナゾール（400mg 1 日 1 回）と本剤の併用投与により、リバーロキサバンの平均 AUC は 1.4 倍、C_{max} は 1.3 倍上昇した。このフルコナゾールとの相互作用はほとんどの患者において臨床的に問題とはみなされないが、リスクの高い患者においては潜在的に重要となりうる（腎障害患者については「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

Dronedarone と本剤の併用に関するデータは限られているので、dronedarone と本剤の併用

は避けること。

抗凝固剤

エノキサパリンナトリウム（40mg 単回）と本剤（10mg 単回）を併用投与した場合、抗第Ⅹa 因子活性は相加的に増加したが、凝固検査〔プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）〕には影響は認められなかった。エノキサパリンは本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

他の抗凝固剤と本剤を併用する場合は、出血の危険性が増大するおそれがあるので、慎重に投与すること（「4.3 禁忌」及び「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

NSAIDs 及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤

ナプロキセン 500mg と本剤 15mg の併用投与時において、臨床的に問題となる出血時間の延長は認められなかった。しかしながら、一部の患者では薬力学的効果が増強することがある。

アセチルサリチル酸 500mg と本剤の併用投与時において、薬物動態と薬力学的効果に関して臨床的に問題となる相互作用は認められていない。

クロピドグレル（初回投与量 300mg、その後の維持量 75mg）と本剤 15mg との間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。一部の被験者において出血時間の延長が認められたが、出血時間延長と血小板凝集能、P-セレクチン又はGpⅡb/Ⅲa 受容体のレベルとの間に相関性は認められなかった。

アセチルサリチル酸を含む NSAIDs 及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤は一般的に出血の危険性を増大させるので、これらの薬剤と本剤を併用する場合は、慎重に投与すること（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。

SSRI/SNRI

SSRI 及び SNRI については、血小板に対する作用が報告されているため、本剤をこれら薬剤と併用する場合は、他の抗凝固剤と同様に、患者の出血リスクが増大するおそれがある。本剤の臨床プログラムでこれら薬剤が併用された場合において、「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の発現頻度が全治療群で高くなることが定量的に観察された。

ワルファリン

ワルファリン（PT-INR 2.0～3.0）から本剤 20mg への切り替え時、あるいは本剤 20mg からワルファリン（PT-INR 2.0～3.0）への切り替え時において、aPTT、第Ⅹa 因子活性阻害及び内因性トロンビン産生能（ETP）には相加的な影響が認められたが、PT-INR（Neoplastin 試薬）は相加作用を上回る延長を示した（症例によっては、PT-INR は 12 まで上昇した）。

切り替え時に本剤の薬力学的効果を調べることが望まれる場合、抗第Xa 因子活性、プロトロンビナーゼ誘発性凝固時間（PiCT）及び Hep Test 等、ワルファリンの影響を受けない指標を用いること。ワルファリン最終投与後 4 日目には、PT、aPTT、抗第Xa 因子活性及び ETP 等の指標のいずれもが、リバーロキサバンの薬力学的効果のみを反映する値となった。

切り替え時にワルファリンの薬力学的効果を調べることが望まれる場合、リバーロキサバンの血漿中濃度がトラフ値（C_{trough}）となる時間帯（前回の投与から 24 時間経過後）であれば、PT-INR に及ぼす本剤の影響は軽微であり、ワルファリンの薬力学的効果の測定に PT-INR を用いてよい。

本剤とワルファリンの間に薬物動態学的な相互作用はない。

CYP3A4 誘導剤

CYP3A4 を強力に誘導するリファンピシンとの併用投与により、リバーロキサバンの AUC が約 50%低下し、それに伴い薬力学的効果も減弱した。強力な CYP3A4 誘導作用を有する他の薬剤〔フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、St. John's Wort（*Hypericum perforatum*）等〕との併用投与によっても、リバーロキサバンの血漿中濃度が低下するおそれがある。強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を併用する場合は、血栓症の徴候及び症状を注意深く観察し、これらの観察を行わない場合は併用を控えること。

他の薬剤等との相互作用

ミダゾラム（CYP3A4 の基質）、ジゴキシン（P-gp の基質）、アトルバスタチン（CYP3A4 と P-gp の両方の基質）、又はプロトンポンプ阻害剤オメプラゾールとリバーロキサバンとの間に、臨床的に問題となる薬物動態及び薬力学的相互作用は認められていない。リバーロキサバンは CYP3A4 と同様に他の主要 CYP 分子種に対する阻害作用あるいは誘導作用を有さない。

臨床検査パラメータ

本剤は、その作用機序から予想されるように、凝固能（PT、aPTT、Hep Test 等）に影響を及ぼす（「5.1 薬効薬理」の項参照）。

4.6　受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊娠中の投与に関する安全性及び有効性は確立されていない。動物実験のデータから、生殖毒性の可能性が示唆されている（「5.3 非臨床安全性」の項参照）。さらに、内因性の出血リスク、及び本剤に胎盤通過性が示されていることから、妊娠中の女性には本剤は禁忌である（「4.3 禁忌」の項参照）。

妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中は避妊をさせること。

授乳婦

授乳婦に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。動物実験のデータから、本剤の乳汁中移行性が示されているので、本剤は授乳中の女性には禁忌である（「4.3 禁忌」の項参照）。授乳及び本剤投与のいずれかを中止することについて、判断すること。

受胎能

本剤の受胎能に及ぼす影響は、ヒトでは検討されていない。雌雄ラットにおける試験では、本剤の受（授）胎能に及ぼす影響は認められていない（「5.3 非臨床安全性」の項参照）。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

失神（頻度：uncommon）及びめまい（頻度：common）の発現が報告されており、自動車の運転又は機械の操作能力に影響を及ぼすおそれがある（「4.8 副作用」の項参照）。これらの副作用を発現した経験のある患者には、自動車の運転及び機械の操作をさせないこと。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

本剤の安全性は合計 13 試験の第Ⅲ相試験で検討され、合計 53,103 例の被験者に対して本剤が投与された（**表 1**）。

表 1　第Ⅲ相試験における本剤群の被験者数、1 日投与量、最長投与期間

効能・効果	被験者数*	1 日投与量	最長投与期間
待機的股関節置換術又は待機的膝関節置換術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制	6,097 例	10mg	39 日間
内科疾患患者における VTE の発症抑制	3,997 例	10 mg	39 日間
DVT 及び PE の治療及び再発抑制	6,790 例	投与 1～21 日目：30mg 投与 22 日目以降：20mg 6 ヵ月以上後：10mg 又は 20mg	21 ヵ月間
NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	7,750 例	20mg	41 ヵ月間
急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制	10,225	5mg 又は 10mg （それぞれアセチルサリチル酸 1 剤又はアセチルサリチル酸とクロピドグレル又はチクロピジンの 2 剤併用下）	31 ヵ月間
冠動脈疾患又は末梢動脈疾患患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制	18,244	5mg（アセチルサリチル酸との併用下）又は 10mg 単独	47 ヵ月間

＊　リバーロキサバン投与を少なくとも 1 回受けた患者

本剤が投与された被験者で最も多く報告された副作用は出血である（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照、注意すべき副作用については、以下表 2 を参照）。出血のうち最も多く報告された事象は、鼻出血（4.5%）、消化管出血(3.8%）であった。

表 2　完了した第Ⅲ相試験での本剤の曝露を受けた患者における出血*及び貧血事象の発現頻度

効能又は効果	何らかの出血	貧血
待機的股関節置換術又は待機的膝関節置換術施行患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制	6.8%の被験者	5.9%の被験者
内科疾患患者におけるVTEの発症抑制	12.6%の被験者	2.1%の被験者
DVT及びPEの治療及び再発抑制	23%の被験者	1.6%の被験者
NVAF患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	28/100 患者年	2.5/100 患者年
急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制	22/100 患者年	1.4/100 患者年
冠動脈疾患又は末梢動脈疾患患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制	6.7/100 患者年	0.15/100 患者年**

＊　リバーロキサバン投与試験で収集、報告、判定されたすべての出血事象

** COMPASS 試験において、副作用の収集に選択的アプローチが採用されたため、貧血事象の発現頻度が低い。

副作用（一覧表）

本剤で報告された副作用の発現頻度を、MedDRA 器官別大分類及び頻度別に**表 3** に示す。
頻度の定義は以下のとおりである。

Very common:　≧1/10
Common ：　1/100　～　＜1/10
Uncommon ：　1/1,000　～　＜1/100
Rare ：　1/10,000　～　＜1/1,000
Very rare:　＜1/10,000
Not known ：　現在の得られているデータからは推定できない。

表 3　　第Ⅲ相試験の被験者又は市販後使用で発現したすべての副作用*

器官別大分類 (MedDRA)	Common 1 ～＜10%	Uncommon 0.1 ～＜1%	Rare 0.01 ～＜0.1%	Very rare ＜0.01%	Not known (頻度不明)
血液及びリンパ系障害	貧血（関連する臨床検査値の異常を含む）	血小板増加症（血小板数増加を含む）[A] 血小板減少症			
免疫系障害		アレルギー反応、アレルギー性皮膚炎、血管浮腫、アレルギー性浮腫		アナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー反応	
神経系障害	浮動性めまい、頭痛	脳出血及び頭蓋内出血、失神			
眼障害	眼出血（結膜出血を含む）				
心臓障害		頻脈			

表 3　第Ⅲ相試験の被験者又は市販後使用で発現したすべての副作用*

器官別大分類 (MedDRA)	Common 1 ～＜10%	Uncommon 0.1 ～＜1%	Rare 0.01 ～＜0.1%	Very rare ＜0.01%	Not known (頻度不明)
血管障害	低血圧、血腫				
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血、喀血				
胃腸障害	歯肉出血、消化管出血（直腸出血を含む）、消化器痛及び腹痛、消化不良、悪心、便秘[A]、下痢、嘔吐[A]	口内乾燥			
肝胆道系障害	トランスアミナーゼ上昇	肝機能障害、ビリルビン上昇、血中AL-P増加[A]、γ-GTP増加[A]	黄疸、抱合型ビリルビン上昇（ALT上昇を伴う又は伴わない）、胆汁うっ滞、肝炎（肝細胞損傷を含む）		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症（全身性そう痒のまれな症例を含む）、発疹、斑状出血、皮膚出血及び皮下出血	蕁麻疹		スティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症、DRESS症候群	
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛[A]	出血性関節症	筋肉内出血		出血に伴う合併症としてのコンパートメント症候群
腎及び尿路障害	尿路出血及び性器出血（血尿、月経過多[B]を含む）、腎機能障害（血中クレアチニン上昇、血中尿素上昇を含む）				低灌流をきたす出血に伴う合併症としての腎不全又は急性腎不全
全身障害及び投与局所様態	発熱[A]、浮腫（末梢性）、全身の筋力及び活力の低下（疲労、無力症を含む）	不調感（倦怠感を含む）	浮腫（局所）[A]		
臨床検査		LDH上昇[A]、リパーゼ上昇[A]、アミラーゼ上昇			
傷害、中毒及び処置合併症	術後出血（術後貧血、術創部出血を含む）、挫傷、創部分泌[A]		血管偽動脈瘤形成[C]		

A：待期的股関節又は膝関節置換術が施行された成人患者におけるVTEの発症抑制を目的とする本剤の使用において報告された事象
B：DVT及びPEの治療並びに再発性DVT及びPEの発症抑制を目的として本剤が投与された55歳未満の女性において、頻度10%以上（very common）で報告された事象

C：ACS 後の患者（経皮的冠動脈インターベンション施行後）におけるアテローム血栓性イベントの抑制を目的とする本剤の使用において報告された事象
*:副作用の収集には事前に指定した選択的アプローチが採用された。副作用の事象は増加せず、新規の副作用も発現しなかったため、COMPASS 試験のデータはこの表に含まれない。

特記すべき副作用

本剤の薬理作用により、貧血の原因となる、顕性又は不顕性の組織及び臓器からの出血の危険性が増大するおそれがある。徴候、症状及び重症度（致死的な転帰を辿る場合を含む）は、出血の部位、程度又は範囲、あるいは貧血の有無によって異なる（「4.9 過量投与、出血の管理」の項参照）。本剤が長期投与された臨床試験において、本剤群において粘膜性出血（鼻出血、歯肉出血、消化管出血、尿路出血、異常な膣出血、又は月経出血の増加を含む性器出血）及び貧血が VKA 群よりも高い頻度で認められた。したがって、臨床症状の観察を適切に行うとともに、ヘモグロビン値又はヘマトクリット値の測定は、不顕性出血の発見、及び顕性出血の臨床的関連性の定量化への一助となるので、適宜、実施すること。出血の危険性は、コントロール出来ない重度の動脈高血圧症の患者及び止血に影響を及ぼす薬剤が併用投与されている患者等、一部の症例で増大する（「4.4 特別警告及び使用上の注意」の項参照）。月経出血が増加又は延長することがある。出血性合併症は脱力感、蒼白、浮動性めまい、頭痛、原因不明の浮腫、呼吸困難、原因不明のショックとしてあらわれることがある。一部の症例では、貧血の結果として胸痛又は狭心症のような心虚血症状があらわれることがある。
重度の出血に伴う合併症として、コンパートメント症候群及び低灌流による腎不全が報告されている。このため、抗凝固療法を受けている患者においては、出血の危険性を含めて状態を評価すること。

疑いのある副作用についての報告

医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングしていく上で、承認後における疑いのある副作用の情報は重要である。医療従事者は、疑いのある副作用について、national reporting system を通じて報告することが求められる。

4.9　過量投与

まれに本剤 600mg までの過量投与が報告されているが、出血性合併症あるいは他の副作用は認められていない。本剤の治療量を上回る 50mg 以上の用量では、吸収が限られるため、リバーロキサバンの平均曝露量も飽和すると考えられる。
リバーロキサバンの抗凝固作用を中和するための特別な解毒剤はない。
本剤の過量投与時には、リバーロキサバンの吸収を抑えるために活性炭の投与を考慮すること。

出血の管理

出血性合併症が認められる場合は、適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止すること。本剤の半減期は 5～13 時間である（「5.2 薬物動態」の項参照）。症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた処置を講じること。機械的圧迫（重度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血，新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。

上記の処置で出血の管理ができない場合は、濃縮プロトロンビン複合体（PCC)、濃縮活性化プロトロンビン複合体（APCC）、遺伝子組換え第Ⅶa 因子等の凝血促進剤の投与を考慮する。ただし、現時点では本剤が投与された患者に対するこれら薬剤の使用経験は極めて限られており、この推奨が限られた非臨床データに基づいたものであることに注意すること。遺伝子組換え第Ⅶa 因子の再投与を考慮してよいが、出血の状態に応じて用量を調節すること。重大な出血がみられた場合は、血液凝固専門医の診察が可能な環境であれば、その受診を考慮すること。

プロタミン硫酸塩及びビタミン K は本剤の抗凝固作用に影響を及ぼさないと考えられる。本剤が投与された患者におけるトラネキサム酸の使用経験は限られており、アミノカプロン酸及びアプロチニンの使用経験はない。また、本剤が投与された患者に対して全身性止血薬デスモプレシンを用いることの有益性に対する科学的な根拠及びその使用経験はない。血漿中たん白結合率が高いので、本剤は血液透析によって除去できない。

5. 薬理

5.1 薬効薬理

薬効治療分類： 抗血栓剤、直接作用型第 Xa 因子阻害剤、ATC Code：B01AF01

作用機序

本剤は、選択的直接作用型第Ｘa 因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Ｘa 因子を本剤が阻害することで、トロンビン産生及び血栓形成が抑制される。本剤はトロンビン（第Ⅱa 因子）を阻害せず、また血小板に対する直接作用を有さない。

薬力学的効果

ヒトにリバーロキサバンを投与した場合、第Ｘa 因子活性は用量依存的に阻害される。リバーロキサバン投与により、プロトロンビン時間（PT）は用量依存的に影響を受け、成績は測定試薬に応じて異なるが、Neoplastin 試薬を使用する測定では、PT は本剤の血漿中濃度と

高い相関性を示す（r＝0.98）。PT-INR はクマリン系薬剤についてのみ較正とバリデーションがなされたものであり、他の抗凝固剤に用いることは適切ではないため、PT は秒数で測定する。

DVT 及び PE の治療及び再発抑制を目的として本剤が投与された患者では、最大作用の発現時間である投与後 2～4 時間における PT（Neopslastin®試薬）は、15mg 1 日 2 回投与時で 17～32 秒、20mg 1 日 1 回投与時で 15～30 秒であった（いずれも 5～95%値）。トラフにおける PT は、15mg 1 日 2 回投与時（投与後 8～16 時間）で 14～24 秒、20mg 1 日 1 回投与時（投与後 18～30 時間）で 13～20 秒であった（いずれも 5～95%値）。

脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的として本剤が投与された NVAF 患者では、最大作用の発現時間である投与後 1～4 時間における PT（Neoplastin®試薬）は、本剤 20mg が 1 日 1 回投与された患者で 14～40 秒、本剤 15mg が 1 日 1 回投与された中等度腎障害患者で 10～50 秒（いずれも 5～95%値）であった。トラフ（投与後 16～36 時間）における PT は、本剤 20mg が 1 日 1 回投与された患者で 12～26 秒、本剤 15mg が 1 日 1 回投与された中等度腎障害患者で 12～26 秒であった（いずれも 5～95%値）。

リバーロキサバンの薬力学的効果に対する 2 種類のプロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）の中和作用を検討した臨床薬理試験では、健康成人被験者 22 例に対して、3 因子型 PCC（血液凝固第Ⅱ因子、第Ⅸ因子及び第Ⅹ因子）及び 4 因子型 PCC（第Ⅱ因子、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子及び第Ⅹ因子）が 50IU/kgの用量で単回投与された。3 因子型 PCC の投与後 30 分以内に、PT（Neoplastin®試薬）は平均で約 1.0 秒短縮した。4 因子型 PCC 投与の場合は約 3.5 秒短縮した。一方、内因性トロンビン産生能（ETP）については、3 因子型 PCC の方が 4 因子型 PCC よりも、大きく速やかな中和作用を示した（「4.9　過量投与」の項参照）。

aPTT 及び Hep Test も本剤の投与により用量依存的に延長するが、本剤の薬力学的効果の評価に用いることは推奨されない。本剤の投与期間中に、凝固パラメータに関するモニタリングは不要であるが、臨床症状が認められる場合には、較正された定量的方法で抗第Ⅹa 因子活性を測定することにより、リバーロキサバン濃度を知ることができる（「5.2　薬物動態」の項参照）。

臨床的有効性及び安全性

NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

「NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に関する臨床開発プログラムでは、二重盲検比較試験 ROCKET-AF 試験において本剤の有効性が検討され、14,264 例の被験者に対して本剤 20mg 1 日 1 回（CL_{CR}30～49mL/min の患者には 15mg 1 日 1 回）又はワルファリン（目標 PT-INR：2.5、治療域：2.0～3.0）のいずれかが投与された。治験薬投与期間は最長 41 ヵ月であった（中央値：19 ヵ月）。被験者の 34.9%はアセチルサリチル酸の投与を、

11.4%はアミオダロン等のClass Ⅲの抗不整脈薬の投与を受けていた。

有効性主要評価項目とした、脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症の複合エンドポイントに関して、ワルファリンに対する本剤の非劣性が検証された。治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol 解析対象集団）においては、本剤群の 188 例（1.71/100 患者年）及びワルファリン群の 241 例（2.16/100 患者年）に脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症の発現が認められた〔ハザード比：0.79（95%信頼区間：0.66～0.96）、p＜0.001(非劣性検証)〕。Intention-to-treat（ITT）解析対象集団においては、本剤群の 269 例（2.12/100 患者年）及びワルファリン群の 306 例（2.42/100 患者年）に脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症の発現が認められた〔ハザード比：0.88（95%信頼区間：0.74～1.03）、p＜0.001（非劣性検証）、p＝0.117（優越性検証）〕。ITT 解析対象集団に対して階層的に検定された副次的評価項目に関する成績を、**表 4** に示す。

ワルファリン群の被験者においては、PT-INR 値が治療域（2.0～3.0）に入っていた期間割合（TTR）は 55%であった（中央値：58%、25～75%値：43～71%）。本剤の有効性に関して、治験参加施設を TTR の四分位値ごとに分けた評価では、施設 TTR の水準による差は認められず（交互作用：p＝0.74）、TTR 上位 25%の施設に限定した評価における本剤群のワルファリン群に対するハザード比は 0.74（95%信頼区間：0.49～1.12）であった。

安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）の発現率は両群で同様であった（**表 5**）。

表 4　第Ⅲ相 ROCKET-AF 試験における有効性の成績

対象患者	非弁膜症性心房細動患者　（ITT 解析対象集団）		
用法及び用量	Xarelto 20mg 1 日 1 回経口投与 （中等度腎障害の患者には 15mg 1 日 1 回投与） 発現率（/100 患者年）	Warfarin 目標 PT-INR を 2.5（治療域 2.0～3.0）として用量調節 発現率（/100 患者年）	ハザード比 （95%信頼区間） p 値（優越性検証）
脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症	269 (2.12)	306 (2.42)	0.88 (0.74～1.03) 0.117
脳卒中、非中枢神経系全身性塞栓症又は心血管死	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84～1.05) 0.265
脳卒中、非中枢神経系全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83～1.03) 0.158
脳卒中	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76～1.07) 0.221
非中枢神経系全身性塞栓症	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42～1.32) 0.308
心筋梗塞	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72～1.16) 0.464

表 5　第Ⅲ相 ROCKET-AF 試験における安全性の成績

対象患者	非弁膜症性心房細動患者 a)		
用法及び用量	Xarelto 20mg 1 日 1 回経口投与（中等度腎障害の患者には 15mg 1 日 1 回投与） 発現率（/100 患者年）	Warfarin 目標 PT-INR を 2.5（治療域 2.0～3.0）として用量調節 発現率（/100 患者年）	ハザード比 （95%信頼区間） p 値
重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	1,475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0.96～1.11) 0.442
重大な出血	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90～1.20) 0.576
致死的出血 ＊	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31～0.79) 0.003
重要な臓器における出血 ＊	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53～0.91) 0.007
頭蓋内出血＊	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47～0.93) 0.019
ヘモグロビン量の低下を伴う出血 ＊	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03～1.44) 0.019
2 単位以上の輸血が必要な出血 ＊	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01～1.55) 0.044
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)	1.04 (0.96～1.13) 0.345
全死亡	208 (1.87)	250 (2.21)	0.85 (0.70～1.02) 0.073

a) 安全性解析対象集団、治験薬投与下
＊ 名目上であるが、有意差あり。

第Ⅲ相試験の ROCKET-AF 試験に加えて、製造販売後臨床試験として前向き、非対照、非介入、非盲検、コホート試験（XANTUS 試験）が、NVAF 患者 6,785 例を対象として実施された。血栓塞栓症及び重大な出血を含むイベントの中央判定が行われ、実臨床下で本剤による脳卒中及び非中枢神経系全身性塞栓症の発症抑制が検討された。$CHADS_2$ 及び HAS-BLED の平均スコアは、ROCKET-AF 試験の平均スコアはそれぞれ 3.5 及び 2.8 であったのに対して XANTUS 試験ではともに 2.0 であった。重大な出血の発現率は、2.1/100 患者年であった。致死的出血が 0.2/100 患者年に、頭蓋内出血は 0.4/100 患者年に認められた。脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症のいずれかの発現は 0.8/100 患者年にみられた。

これらの実臨床における所見は、この適応で確立された安全性プロファイルと一致している。

電気的除細動施行患者

X-VERT 試験は、前向き、無作為化、非盲検、盲検下評価、多施設共同試験であり、電気的除細動が予定された NVAF 患者 1,504 例（事前の経口抗凝固剤投与を受けていない患者、事前投与ありの患者）を対象として、心血管イベントの抑制効果について、本剤と用量調節 VKA（割り付け比 2：1）を比較するために、探索的に実施された。TEE を用いる電気的除細動の施行患者には除細動前 1～5 日間、従来通りの電気的除細動施行患者には除細動前 3 週間以上にわたって、本剤又は VKA を投与した。有効性主要評価項目は、脳卒中、一過性脳虚血発作、非中枢神経系全身性塞栓症、心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイントであり、本剤群 978 例中 5 例（0.5%）、VKA 群 492 例中 5 例（1.0%）に認められた〔リスク比：0.50（95%信頼区間：0.15～1.73）、modified ITT 解析対象集団〕。安全性主要評価項目の「重大な出血事象」は、本剤群 988 例中 6 例（0.6%）、VKA 群 499 例中 4 例（0.8%）に認められた〔リスク比：0.76（95%信頼区間：0.21～2.67）、安全性解析対象集団〕。これらの成績から、電気的除細動を受ける患者における有効性及び安全性は、本剤と VKA の間で同様であることが示された。

ステント留置を伴う PCI を施行した非弁膜性心房細動患者

2 種類の本剤レジメン及び 1 種類の VKA レジメンの安全性を比較検討するために、アテローム動脈硬化症に対してステント留置を伴う PCI を施行した NVAF 患者 2,124 例を対象に、無作為化、オープンラベルの多施設共同試験（PIONEER AF-PCI 試験）が実施された。被験者は 12 ヵ月間の治療のため 1：1：1 の方法で無作為に割り付けられた。脳卒中及び TIA の既往歴のある患者は除外した。

第 1 群は本剤 15mg 1 日 1 回〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）30～49mL/min の被験者は 10mg 1 日 1 回〕及び $P2Y_{12}$ 阻害剤を併用投与した。第 2 群は本剤 2.5mg 1 日 2 回及び抗血小板剤 2 剤併用療法〔DAPT、すなわち、クロピドグレル 75mg（又は代替の $P2Y_{12}$ 阻害剤）及び低用量アセチルサリチル酸（ASA）〕を 1、6 又は 12 ヵ月間投与後、本剤 15mg 1 日 1 回（CL_{CR} 30～49mL/min の被験者は 10mg1 日 1 回）及び低用量 ASA を併用投与した。第 3 群は用量調節 VKA を DAPT と 1、6、又は 12 ヵ月間併用投与した後、用量調節 VKA を ASA と併用投与した。

安全性主要評価項目とした臨床的に問題となる出血事象の発現は、第 1 群、第 2 群及び第 3 群でそれぞれ、109 例（15.7%）、117 例（16.6%）及び 167 例（24.0%）であった〔ハザード比：0.59（95%信頼区間：0.47～0.76）、$p<0.001$ 及びハザード比：0.63（95%信頼区間：0.50～0.80）、$p<0.001$〕。副次的評価項目（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中の複合エンドポイント）は、第 1 群、第 2 群、及び第 3 群でそれぞれ、41 例（5.9%）、36 例（5.1%）、

及び36例（5.2%）で発現した。ステント留置を伴うPCIを施行したNVAF患者において、本剤のいずれのレジメンでも、VKAレジメンと比較して臨床的に問題となる出血事象が著しく減少することが示された。

PIONEER AF-PCI 試験の主な目的は安全性評価であり、この対象集団における（血栓塞栓症を含む）有効性に関するデータは限定的である。

DVT及びPEの治療並びに再発性DVT及びPEの発症抑制

急性DVT及びPEの初期及び継続治療並びにDVT及びPEの再発抑制については、本剤の有効性を検討するための臨床プログラムとして、EINSTEIN-DVT 試験、EINSTEIN-PE 試験、EINSTEIN-Extension 試験及び EINSTEIN-Choice 試験の 4 つの無作為化比較試験が合計12,800例を超える患者を対象に行われた。これらに加えて、EINSTEIN-DVT及び-PEの2試験についての統合解析も、事前の規定に基づき実施された。投与期間は、全試験で最長 21ヵ月間であった。

EINSTEIN-DVT試験では、症候性PEを伴わない急性DVT患者3,449例を対象に、投与期間は治験担当医師の判断に応じて3、6又は12ヵ月間として、DVTの治療並びに再発性DVT及びPEの発症抑制に対する効果が検討された。

EINSTEIN-PE 試験では、急性 PE 患者 4,832 例を対象に、投与期間は治験担当医師の判断に応じて3、6又は12ヵ月間として、PEの治療並びに再発性DVT及びPEの発症抑制に対する効果が検討された。

EINSTEIN-DVT及び-PEの両試験において、本剤群では、15mg 1日2回が急性DVT又はPE発症後3週間投与された後に、20mgが1日1回投与された。対照群では、PT-INR≧2.0の治療域に達成するまで、エノキサパリンとVKAが最低5日間併用投与された後に、PT-INRの治療域を2.0～3.0とする用量調節のもとVKAが継続投与された。

一方、EINSTEIN-Extension試験では、静脈血栓塞栓症（VTE：DVT又はPEのいずれか）発症後6～12ヵ月間の治療を受けた患者1,197例を対象に、本剤20mg 1日1回を治験担当医師の判断に基づき6又は12ヵ月間追加で投与した場合のDVT及びPEの再発抑制に対する効果がプラセボ比較により検討された。

EINSTEIN-DVT、EINSTEIN-PE 及び EINSTEIN-Extention 試験においては、有効性に関して、同じ主要評価項目及び副次的評価項目が事前に規定され、有効性主要評価項目は症候性再発性VTE（再発性DVT、致死的PE又は非致死的PEの複合エンドポイント）、有効性副次的評価項目は再発性DVT、非致死的PE又は全死亡の複合エンドポイントとされた。

EINSTEIN-Choice試験では、6～12ヵ月の抗凝固治療を完了した、症候性DVT及び／又はPEの診断が確立した3,396例の患者を対象として、致死的PEの発症抑制、又は非致死的症候

性 DVT 又は PE の再発抑制について検討された。抗凝固治療の継続投与を受けている患者は除外した。治験薬投与期間は個々の無作為化された日数により、最長 12 ヵ月であった（中央値：351 日）。本剤 20mg 1 日 1 回投与及び本剤 10mg 1 日 1 回投与をアセチルサリチル酸 100mg 1 日 1 回投与と比較検討した。

有効性主要評価項目は、再発性 DVT 又は、致死的又は非致死的 PE の複合エンドポイントとして定義された症候性再発性 VTE とした。

EINSTEIN-DVT 試験（**表 6**）では、有効性主要評価項目に関してエノキサパリン/VKA に対する本剤の非劣性が検証され〔ハザード比：0.680（95%信頼区間：0.443～1.042）、p＜0.0001（非劣性検証）、p＝0.076（優越性検証）〕、事前に規定された総合有用性評価指標（有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント）に関して本剤群における名目上有意な発現頻度の低下が示された〔ハザード比：0.67（95%信頼区間：0.47～0.95）、p＝0.027〕。対照群の平均投与期間は 189 日間であり、PT-INR 値が治療域（2.0～3.0）に入っていた期間割合（TTR）は平均で 60.3%、投与期間が 3、6 及び 12 ヵ月間のサブグループにおいてそれぞれ 55.4%、60.1%及び 62.8%であった。治験参加施設を TTR の四分位値ごとに分けた評価では、対照群において、施設 TTR と再発性 VTE の発現頻度に明瞭な関係は認められなかった（交互作用：p＝0.932）。TTR 上位 25%の施設に限定した評価における本剤群のワルファリン群に対するハザード比は 0.69（95%信頼区間：0.35～1.35）であった。

安全性に関しては、主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）及び副次的評価項目の「重大な出血事象」のいずれの発現頻度も、両群間で同様であった。

表 6　第Ⅲ相 EINSTEIN-DVT 試験における有効性及び安全性の成績

対象患者	症候性の急性 DVT 患者（3,449 例）	
用法・用量及び投与期間	Xarelto[a)] 3、6 又は 12 ヵ月間 N＝1,731	エノキサパリン/VKA[b)] 3、6 又は 12 ヵ月間 N＝1,718
症候性再発性 VTE ＊	36 (2.1%)	51 (3.0%)
症候性再発性 PE	20 (1.2%)	18 (1.0%)
症候性再発性 DVT	14 (0.8%)	28 (1.6%)
症候性 PE 及び DVT の併発	1 (0.1%)	0
致死的 PE、又は PE の発症を否定できない死亡	4 (0.2%)	6 (0.3%)
重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	139 (8.1%)	138 (8.1%)
重大な出血	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回 3 週間投与後に 20mg 1 日 1 回継続投与
b) エノキサパリンと VKA を最低 5 日間併用した後に VKA のみ継続投与
＊ p＜0.0001（ハザード比の上限を 2.0 と事前に規定した非劣性検証）、ハザード比： 0.680(95%信頼区間 0.443～1.042)、p＝0.076（優越性検証）

EINSTEIN-PE 試験（**表 7**）では、有効性主要評価項目に関してエノキサパリン/VKA に対する本剤の非劣性が検証された〔ハザード比：1.123（95%信頼区間：0.749～1.684）、p＜0.0026（非劣性検証）〕。事前に規定された総合有用性評価指標（有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント）のハザード比は 0.849（95%信頼区間：0.633～1.139）、p＝0.275〕であった。対照群の平均投与期間は 215 日間であり、PT-INR 値が治療域（2.0～3.0）に入っていた期間割合（TTR）は平均で 63%、投与期間が 3、6 及び 12 ヵ月間のサブグループにおいてそれぞれ 57%、62%及び 65%であった。治験参加施設を TTR の四分位値ごとに分けた評価では、対照群において、施設 TTR と再発性 VTE の発現頻度に明瞭な関係は認められなかった（交互作用：p＝0.082）。TTR 上位 25%の施設に限定した評価における本剤群のワルファリン群に対するハザード比は 0.642（95%信頼区間：0.277～1.484）であった。

安全性に関しては、主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）の発現頻度は、本剤群〔10.3%（249/2,412）〕の方がエノキサパリン/VKA 群〔11.4%（274/2,405）〕よりもわずかに低かった。副次的評価項目の「重大な出血事象」の発現頻度も、本剤群〔1.1%（26/2,412）〕の方がエノキサパリン/VKA 群〔2.2%（52/2,405）〕よりも低く、ハザード比は 0.493（95%信頼区間：0.308～0.789）であった。

表 7　第Ⅲ相 EINSTEIN-PE 試験における有効性及び安全性の成績

対象患者	症候性の急性 PE 患者（4,832 例）	
用法・用量及び投与期間	Xarelto[a)] 3、6 又は 12 ヵ月間 N＝2,419	エノキサパリン/VKA[b)] 3、6 又は 12 ヵ月間 N＝2,413
症候性再発性 VTE ＊	50 (2.1%)	44 (1.8%)
症候性再発性 PE	23 (1.0%)	20 (0.8%)
症候性再発性 DVT	18 (0.7%)	17 (0.7%)
症候性 PE 及び DVT の併発	0	2 (＜0.1%)
致死的 PE、又は PE の発症を否定できない死亡	11 (0.5%)	7 (0.3%)
重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	249 (10.3%)	274 (11.4%)
重大な出血	26 (1.1%)	52 (2.2%)

a) リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回 3 週間投与後に 20mg 1 日 1 回継続投与
b) エノキサパリンと VKA を最低 5 日間併用した後に VKA のみ継続投与
＊ p＝0.0026（ハザード比の上限を 2.0 と事前に規定した非劣性検証)、ハザード比： 1.123(95%信頼区間 0.749～1.684)

EINSTEIN-DVT 及び-PE の 2 試験のデータに対する統合解析の結果を**表 8** に示す。

表 8　第Ⅲ相 EINSTEIN-DVT 及び-PE 試験の統合解析における有効性及び安全性の成績

対象患者	症候性の急性 DVT 又は PE 患者（8,281 例）	
用法・用量及び投与期間	Xarelto[a)] 3、6 又は 12 ヵ月間 N＝4,150	エノキサパリン/VKA[b)] 3、6 又は 12 ヵ月間 N＝4,131
症候性再発性 VTE ＊	86 (2.1%)	95 (2.3%)
症候性再発性 PE	43 (1.0%)	38 (0.9%)
症候性再発性 DVT	32 (0.8%)	45 (1.1%)
症候性 PE 及び DVT の併発	1 (＜0.1%)	2 (＜0.1%)
致死的 PE、又は PE の発症を否定できない死亡	15 (0.4%)	13 (0.3%)
重大な出血又は重大ではないが臨床的に問題となる出血	388 (9.4%)	412 (10.0%)
重大な出血	40 (1.0%)	72 (1.7%)

a) リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回 3 週間投与後に 20mg 1 日 1 回継続投与
b) エノキサパリンと VKA を最低 5 日間併用した後に VKA のみ継続投与
＊ p＜0.0001（ハザード比の上限を 1.75 と事前に規定した非劣性検証）、ハザード比： 0.886(95%信頼区間 0.661～1.186)

事前に規定された総合有用性評価指標（有効性主要評価項目又は「重大な出血事象」の複合エンドポイント)のハザード比は 0.771(95%信頼区間:0.614～0.967､名目上の p 値:0.0244〕であった。

EINSTEIN-Extension 試験（**表 9**）では、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目のいずれについても本剤のプラセボに対する優越性が検証された。安全性主要評価項目とされた「重大な出血事象」の発現頻度は、本剤 20mg 群の方がプラセボ群よりも高かったが、統計学的に有意でなかった。安全性の副次的評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）の発現頻度は、本剤 20mg 群の方がプラセボ群よりも高かった。

表 9　第Ⅲ相 EINSTEIN-Extension 試験における有効性及び安全性の成績

対象患者	VTE の治療及び再発抑制のために継続治療中の患者（1,197 例）	
用法・用量及び投与期間	Xarelto [a)] 6 又は 12 ヵ月間 N＝602	プラセボ 6 又は 12 ヵ月間 N＝594
症候性再発性 VTE ＊	8 (1.3%)	42 (7.1%)
症候性再発性 PE	2 (0.3%)	13 (2.2%)
症候性再発性 DVT	5 (0.8%)	31 (5.2%)
致死的 PE、又は PE の発症を否定できない死亡	1 (0.2%)	1 (0.2%)
重大な出血	4 (0.7%)	0 (0.0%)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	32 (5.4%)	7 (1.2%)

a) リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与
＊ p＜0.0001（優越性検証）、ハザード比：0.185　(95%信頼区間：0.087～0.393)

EINSTEIN-Choice 試験（**表 10**）の有効性主要評価項目に関して、本剤 20mg 及び本剤 10mg のいずれについても、アセチルサリチル酸 100mg に対する優越性が検証された。安全性主要評価項目（重大な出血事象）は、アセチルサリチル酸 100mg と比較して、本剤 20mg 及び 10mg 1 日 1 回の投与を受けた被験者で同様であった。

表 10　第Ⅲ相 EINSTEIN-Choice 試験における有効性及び安全性の成績

対象患者	VTE の再発抑制のために継続治療中の患者（3,396 例）		
用法及び用量	Xarelto 20mg 1 日 1 回投与 N＝1,107	Xarelto 10mg 1 日 1 回投与 N＝1,127	アセチルサリチル酸（ASA）100mg 1 日 1 回投与 N=1,131
平均治療期間（日） [25～75%値]	349 (189～362)	353 (190～362)	350 (186～362)
症候性再発性 VTE	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
症候性再発性 PE	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
症候性再発性 DVT	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
致死的 PE 又は PE の発症を否定できない死亡	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
症候性再発性 VTE、MI、脳卒中、又は非中枢神経系全身性塞栓症	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
重大な出血	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	30 (2.7%)	22 (2.0%)	20 (1.8%)
症候性再発性 VTE、又は重大な出血	23 (2.1%)+	17 (1.5%)++	53 (4.7%)

*　p＜0.001（優越性検証）、本剤 20mg 1 日 1 回 vs ASA 100mg 1 日 1 回、ハザード比：0.34（95%信頼区間：0.20～0.59）

** p＜0.001（優越性検証）、本剤 10mg 1 日 1 回 vs ASA 100mg 1 日 1 回、ハザード比：0.26（95%信頼区間：0.14～0.47）

+　本剤 20mg 1 日 1 回 vs ASA 100mg 1 日 1 回、ハザード比：0.44（95%信頼区間：0.27～0.71）、p＝0.0009（表示値）

++ 本剤 10mg 1 日 1 回 vs ASA 100mg 1 日 1 回、ハザード比：0.32（95%信頼区間：0.18～0.55）、p＝0.0001（表示値）

第Ⅲ相試験の EINSTEIN 試験に加えて、前向き、非介入、非盲検試験（XALIA 試験）が急性 DVT 患者 5,142 例を対象に実施された。再発性 VTE、重大な出血及び死亡を含むイベントの中央判定が行われ、実臨床下での本剤の長期安全性が、抗凝固療法の標準治療と比較された。本剤投与による重大な出血、VTE の再発又は全死亡についての発現頻度は、それぞれ 0.7%、1.4%及び 0.5%であった。年齢、癌及び腎機能障害を含む患者のベースライン特性に差異があった。ベースライン特性の差異を調整するため、事前に規定した傾向スコア層別解析方法を利用した。ただし、残余交絡が、この調整を行っても結果に影響を与えた可能性がある。本剤と重大な出血、再発性 VTE 及び全死亡に対する標準治療と比較した場合、調整後のハザード比はそれぞれ 0.77（95%信頼区間：0.40～1.50）、0.91（95%信頼区間：0.54～1.54）及び 0.51（95%信頼区間：0.24～1.07）であった。実臨床におけるこれらの所見は、この

適応において確立された安全性プロファイルと一致していた。

抗リン脂質抗体症候群の3検査がすべて陽性である高リスク患者

エンドポイント判定を盲検化した医師主導による無作為化、非盲検、多施設共同試験では、血栓症の既往歴があり、抗リン脂質症候群と診断され、血栓塞栓イベント（3つの抗リン脂質検査すべてについて陽性：ループス抗凝固因子、抗カルジオリピン抗体、及び抗β2グリコプロテインⅠ抗体）のリスクが高い患者を対象に、本剤とワルファリンを比較する多施設共同、無作為化、非盲検、盲検下評価、医師主導試験が行われた。試験は、本剤群の患者でより多くのイベントが報告されたことから、120例の被験者登録後に途中中止となった。平均追跡期間は569日であった。59例本剤20mg（クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）50mL/min未満の患者では15mg）に、61例がワルファリン（INR 2.0-3.0）に無作為に割付けられた。血栓塞栓性イベントは、本剤群患者の12%に発現した（虚血性脳卒中4例、心筋梗塞3例）。ワルファリン群の患者では、イベントは報告されなかった。重大な出血は、本剤の4例（7%）とワルファリンの2例（3%）で発現した。

小児適応

欧州医薬品庁（EMA）は、本剤の血栓塞栓性イベントの治療の適応に関して、一部の小児集団における試験成績の提出義務に対して猶予を与えている。また、EMAは、血栓塞栓性イベントの発症抑制の適応に関して、すべての小児集団における試験成績の提出を求めないことにしている（「4.2 用法及び用量」の項参照）。

5.2 薬物動態

吸収

本剤の吸収は速やかで、投与2～4時間後に最高血中濃度（C_{max}）に到達する。

本剤2.5mg錠及び10mg錠経口投与時において、食事の有無にかかわらず、バイオアベイラビリティは高く（80～100%）、吸収はほぼ完全であった。食物の摂取は、本剤2.5mg錠及び10mg錠経口投与時のAUC及びCmaxに影響を及ぼさない。本剤2.5mg及び10mg錠の投与は、食事の有無を問わない。

本剤20mg錠の絶食下経口投与時においては、吸収の低下により、バイオアベイラビリティは66%まで低下したが、20mgの食後投与時のAUCは、絶食下投与時に比べて39%上昇し、ほぼ完全な吸収と高いバイオアベイラビリティが示された。本剤15mg錠及び20mg錠は、食後に服用させること（「4.2 用法及び用量」の項参照）。

本剤の絶食下経口投与時における薬物動態は、15mg 1日1回の用量まで、概ね線形性を示す。食後投与では、本剤10mg錠、15mg錠、20mg錠の間には用量比例性が認められる。より

高い用量での本剤投与時には、溶解量に限りがあるため、用量の増加に伴い、バイオアベイラビリティ/吸収率の低下が認められる。

リバーロキサバンの薬物動態には中等度の変動があり、個体間変動（CV%）は 30～40%であった。

本剤の吸収は、消化管内でリバーロキサバンが放出される部位によって異なる。本剤の粉砕品を、小腸の近位部で放出されるように投与した際、本剤の錠剤を経口投与した際と比べて、AUC 及び C_{max} でそれぞれ 29%及び 56%の減少が認められた。一方、本剤が小腸の遠位部又は上行結腸で放出されるように投与した際には、曝露量がさらに低下した。胃より遠位側への投与は、リバーロキサバンの吸収及び曝露量を低下させるので、避けること。

本剤 20mg 錠を粉砕し、アップルソースとともに経口投与した際、もしくは水に懸濁して胃管を通じて投与し、その後に経腸栄養した際のバイオアベイラビリティ（AUC 及び C_{max}）は、錠剤をそのまま経口投与した際と同程度であった。本剤の予測可能で、用量比例性のある薬物動態から、この試験で示されたバイオアベイラビリティは、低用量で本剤を投与した場合にも当てはまると考えられる。

<u>分布</u>

ヒト血漿でのたん白結合率は約 92～95%と高く、主にアルブミンと結合する。分布容積（V_{ss}）は約 50L であり、中等度である。

<u>代謝及び排泄</u>

リバーロキサバンの投与量の約 2/3 は代謝を受け、その半量ずつが尿中及び糞中に排泄される。投与量の約 1/3 は未変化体のまま、主として能動分泌により腎排泄される。

リバーロキサバンは、CYP 3A4 及び CYP 2J2、並びにチトクローム P450 が関与しない経路により代謝され、主要な生体内変換はモルホリノン環の酸化分解及びアミド結合の加水分解である。*In vitro* 試験では、リバーロキサバンが輸送体たん白である P-gp 及び BCRP（乳癌耐性たん白）の基質であることが示されている。

本剤経口投与後のヒト血漿中における主要な成分は、未変化体であり、主要代謝物及び活性代謝物は存在しない。全身クリアランスは約 10L/h であり、本剤は低クリアランス薬に分類される。1mg の用量で静脈内投与したときの消失半減期は約 4.5 時間である。本剤経口投与後では、消失は吸収速度に制限され、本剤の終末相における消失半減期は、若年健康成人で 5～9 時間、高齢者で 11～13 時間であった。

<u>特殊集団</u>

<u>性別</u>

薬物動態及び薬力学的効果に臨床的に問題となる性差は認められていない。

高齢者

高齢者では、主に（見かけの）全身クリアランス及び腎クリアランスの低下に起因して、非高齢者よりも本剤投与時の血漿中濃度が上昇し、AUC は約 1.5 倍高かった。用量調節は不要である。

体重

本剤経口投与時の血漿中濃度に対する体重の影響は、低体重（＜50kg）又は高体重（＞120kg）の被験者においてもわずかである（25％未満）。用量調節は不要である。

人種差

薬物動態及び薬力学的効果に関して、白人、アフリカ系アメリカ人、ヒスパニック、日本人又は中国人の間で、臨床的に問題となる人種差は認められなかった。

肝障害

軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A）では、本剤の薬物動態の変化はごく軽微で（AUC は 1.2 倍上昇）、対照群とした健康被験者と比較してほぼ同様であった。中等度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh 分類 B）では、健康被験者と比較して AUC は 2.3 倍の有意な上昇を示し、非結合型の AUC は 2.6 倍に上昇した。これらの患者では、中等度の腎障害のある患者と同様に本剤の腎排泄も低下していた。重度の肝障害患者における臨床データはない。

中等度の肝障害のある患者では、健康被験者と比較して、第Ｘa 因子活性の阻害率は 2.6 倍に増加、PT も 2.1 倍に延長した。中等度の肝障害のある患者はリバーロキサバンに対する感受性が高く、曝露量と PT の間に急峻な PK/PD 関係がみられる。

Child-Pugh 分類 B 及び C の肝硬変の患者も含む、血液凝固障害及び臨床的に重大な出血の危険性を伴う肝疾患のある患者には本剤は禁忌である。（「4.3 禁忌」の項参照）。

腎障害

リバーロキサバンの曝露量は、クレアチニンクリアランスを指標とした腎機能の低下に伴って上昇する。軽度（CL_{CR} 50～80mL/min）、中等度（CL_{CR} 30～49mL/min）及び重度（CL_{CR} 15～29mL/min）の腎障害のある患者では、健康被験者と比較して、本剤の血漿中濃度（AUC）はそれぞれ 1.4、1.5 及び 1.6 倍に上昇した。この曝露量の増加に伴い、本剤の薬力学的効果もさらに増強される。軽度、中等度及び重度の腎障害のある患者では、第Ｘa 因子活性の阻害率は、健康被験者と比較してそれぞれ 1.5、1.9 及び 2.0 倍に増加し、PT もそれぞれ 1.3、2.2 及び 2.4 倍延長した。CL_{CR} ＜15mL/min の患者における臨床データはない。

血漿中たん白結合率が高いので、本剤は血液透析によって除去できない。

CL_{CR}＜15mL/min の患者には、本剤の使用は推奨されない。CL_{CR}が 15～29mL/min の重度の腎障害患者には、本剤を慎重に投与すること（「4.4 特別な警告及び使用上の注意」の項参照）。

患者における薬物動態データ

急性 DVT の治療のために本剤 20mg 1 日 1 回投与を受けた患者におけるリバーロキサバンの血漿中濃度〔幾何平均値（90%推定区間）〕は、投与後 2～4 時間経過した後で 215mcg/L（最高血漿中濃度：22～535mcg/L）、投与後約 24 時間経過した後で 32mcg/L（血漿中濃度のトラフ値：6～239mcg/L）であった。

薬物動態と薬力学的効果の関係

本剤投与時の薬物動態/薬力学的効果（PK/PD）に関しては、広範な用量範囲（5～30mg 1 日 2 回投与）において、リバーロキサバンの血漿中濃度と幾つかの PD パラメータ（第Xa 因子活性阻害、PT、aPTT、Hep Test）との関係について検討されている。血漿中濃度と第Xa 因子活性の関係は、E_{max}モデルにより説明可能であり、PT との関係は線形回帰モデル（linear intercept model）によく適合する。血漿中濃度と PT の傾きは測定試薬に応じてかなり異なるが、Neoplastin 試薬を用いた PT の場合は、ベースラインの PT は約 13 秒で、傾きは 3～4 秒/（100mcg/L）であった。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における PK/PD 解析の成績と健康被験者における成績との間には一貫性が認められた。

小児

18 歳未満の患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

5.3 非臨床安全性

安全性薬理、単回投与毒性、遺伝毒性、光毒性、がん原性及び幼若動物に対する毒性に関する通常の安全性試験において、ヒトへの使用に対して問題となる所見は認められていない。

反復投与毒性試験で認められた影響は主に、本剤の過度の薬理作用によるものであった。ラットでは、血漿中 IgG 及び IgA の上昇が臨床的に関連性のある曝露量で認められた。

雌雄ラットの受（授）胎能に及ぼす影響は認められていない。本剤の過度の薬理作用のあらわれと解釈される生殖毒性所見（出血性合併症等）が報告されている。胚・胎児毒性（着床後死亡数、骨化の遅延又は進行、肝臓の多発性淡色斑）、総奇形発生頻度の増加、及び胎盤変化が臨床的関連性のある曝露量で認められた。ラットの出生前及び出生後の発生に

関する試験では、母体毒性の認められる用量で出生児の生存率減少が認められた。

6. 製剤

6.1 添加物

素錠

結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、乳糖水和物、ヒプロメロース 2910、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング

マクロゴール3350（日局マクロゴール4000）、ヒプロメロース2910、酸化チタン（E 171）、三二酸化鉄（E 172）

6.2 配合禁忌

該当するものは知られていない。

6.3 使用期限

3年間

6.4 貯法等に関する使用上の注意

本剤には、温度、湿度又は光等の保存条件に関わる特別な制限はない。

6.5 容器の性質及び内容

PTP包装（ポリプロピレン製）：

15mg錠： 10、14、28、42又は98錠/箱

20mg錠： 10、14、28又は98錠/箱

一錠ずつのミシン目入りPTP包装： 10錠/箱、又は100錠/箱

マルチパック包装： 10錠/パック　10パック入り

PTP包装（ポリ塩化ビニル又はポリ塩化ビニリデン製）： 14錠/箱

HDPEボトル（PPキャップで施栓）： 100錠/ボトル

ただし、すべての包装が、市場に供給されない可能性がある。

6.6　　廃棄時の特別な注意

未使用の医薬品又は不要な資材は、地域の規制要件に従って廃棄すること。

7.　　医薬品市販承認取得者

Bayer AG

51368 Leverkusen
Germany

8.　　医薬品市販承認許可番号

15mg 錠：　　EU/1/08/472/011-016、EU/1/08/472/023、EU/1/08/472/036、
EU/1/08/472/038、EU/1/08/472/048

20mg 錠：　　EU/1/08/472/017-021、EU/1/08/472/024、EU/1/08/472/037、
EU/1/08/472/039、EU/1/08/472/049

9.　　初回承認日/承認更新日

初回承認日：　2008 年 9 月 30 日

承認更新日：　2018 年 5 月 22 日

10.　　改訂年月

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）を参照

以上

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use XARELTO® (rivaroxaban) safely and effectively. See full prescribing information for XARELTO.

XARELTO (rivaroxaban) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2011

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF XARELTO INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS, (B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA
See full prescribing information for complete boxed warning.

(A) Premature discontinuation of XARELTO increases the risk of thrombotic events

Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including XARELTO, increases the risk of thrombotic events. To reduce this risk, consider coverage with another anticoagulant if XARELTO is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy. (2.2, 2.3, 5.1, 14.1)

(B) Spinal/epidural hematoma

Epidural or spinal hematomas have occurred in patients treated with XARELTO who are receiving neuraxial anesthesia or undergoing spinal puncture. These hematomas may result in long-term or permanent paralysis. (5.2, 5.3, 6.2)

Monitor patients frequently for signs and symptoms of neurological impairment and if observed, treat urgently. Consider the benefits and risks before neuraxial intervention in patients who are or who need to be anticoagulated. (5.3)

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1.6)	10/2019
Indications and Usage (1.7)	10/2018
Dosage and Administration (2.1)	10/2019
Dosage and Administration (2.4)	10/2018
Warnings and Precautions (5.2, 5.4)	10/2019
Warnings and Precautions (5.10)	10/2019

----------INDICATIONS AND USAGE----------

XARELTO is a factor Xa inhibitor indicated:

- to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation (1.1)
- for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) (1.2)
- for the treatment of pulmonary embolism (PE) (1.3)
- for the reduction in the risk of recurrence of DVT and/or PE in patients at continued risk for recurrent DVT and/or PE after completion of initial treatment lasting at least 6 months (1.4)
- for the prophylaxis of DVT, which may lead to PE in patients undergoing knee or hip replacement surgery (1.5)
- for the prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in acutely ill medical patients at risk for thromboembolic complications not at high risk of bleeding (1.6, 5.2)
- in combination with aspirin, to reduce the risk of major cardiovascular events (cardiovascular (CV) death, myocardial infarction (MI) and stroke) in patients with chronic coronary artery disease (CAD) or peripheral artery disease (PAD) (1.7)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Nonvalvular Atrial Fibrillation:
  - For patients with CrCl >50 mL/min: 20 mg orally, once daily **with the evening meal** (2.1)
  - For patients with CrCl ≤50 mL/min: 15 mg orally, once daily **with the evening meal** (2.1)
- Treatment of DVT and/or PE: 15 mg orally twice daily with food for the first 21 days followed by 20 mg orally once daily with food for the remaining treatment (2.1)
- Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and/or PE in patients at continued risk for DVT and/or PE: 10 mg once daily with or without food, after at least 6 months of standard anticoagulant treatment (2.1)
- Prophylaxis of DVT Following Hip or Knee Replacement Surgery: 10 mg orally once daily with or without food (2.1)
- Prophylaxis of VTE in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding: 10 mg once daily, with or without food, in hospital and after hospital discharge for a total recommended duration of 31 to 39 days (2.1)
- Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events (CV Death, MI, and Stroke) in chronic CAD or PAD: 2.5 mg orally twice daily, with or without food, in combination with aspirin (75-100 mg) once daily (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 2.5 mg, 10 mg, 15 mg, and 20 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- Active pathological bleeding (4)
- Severe hypersensitivity reaction to XARELTO (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Risk of bleeding: XARELTO can cause serious and fatal bleeding. Promptly evaluate signs and symptoms of blood loss. An agent to reverse the anti-factor Xa activity of rivaroxaban is available. (5.2)
- Pregnancy-related hemorrhage: Use XARELTO with caution in pregnant women due to the potential for obstetric hemorrhage and/or emergent delivery. Promptly evaluate signs and symptoms of blood loss. (5.7)
- Prosthetic heart valves: XARELTO use not recommended (5.8)
- Increased Risk of Thrombosis in Patients with Triple Positive Antiphospholipid Syndrome: XARELTO use not recommended. (5.10)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reaction (>5%) was bleeding. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-526-7736 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Combined P-gp and strong CYP3A inhibitors and inducers: Avoid concomitant use (7.2, 7.3)
- Anticoagulants: Avoid concomitant use (7.4)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Renal impairment: Avoid or adjust dose based on CrCl and Indication (8.6)
- Hepatic impairment: Avoid use in patients with Child-Pugh B and C hepatic impairment or with any degree of hepatic disease associated with coagulopathy (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 10/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF XARELTO INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS, (B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation
- 1.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis
- 1.3 Treatment of Pulmonary Embolism
- 1.4 Reduction in the Risk of Recurrence of Deep Vein Thrombosis and/or Pulmonary Embolism
- 1.5 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery
- 1.6 Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding
- 1.7 Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Chronic Coronary Artery Disease (CAD) or Peripheral Artery Disease (PAD)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Switching to and from XARELTO

2.3 Discontinuation for Surgery and other Interventions
2.4 Missed Dose
2.5 Administration Options
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Increased Risk of Thrombotic Events after Premature Discontinuation
5.2 Risk of Bleeding
5.3 Spinal/Epidural Anesthesia or Puncture
5.4 Use in Patients with Renal Impairment
5.5 Use in Patients with Hepatic Impairment
5.6 Use with P-gp and Strong CYP3A Inhibitors or Inducers
5.7 Risk of Pregnancy-Related Hemorrhage
5.8 Patients with Prosthetic Heart Valves
5.9 Acute PE in Hemodynamically Unstable Patients or Patients Who Require Thrombolysis or Pulmonary Embolectomy
5.10 Increased Risk of Thrombosis in Patients with Triple Positive Antiphospholipid Syndrome
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 General Inhibition and Induction Properties
7.2 Drugs that Inhibit Cytochrome P450 3A Enzymes and Drug Transport Systems
7.3 Drugs that Induce Cytochrome P450 3A Enzymes and Drug Transport Systems
7.4 Anticoagulants and NSAIDs/Aspirin
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 QT/QTc Prolongation
13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation
14.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) and/or Pulmonary Embolism (PE)
14.3 Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and/or PE
14.4 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery
14.5 Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding
14.6 Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Chronic CAD or PAD
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF XARELTO INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS,
(B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

A. Premature discontinuation of XARELTO increases the risk of thrombotic events

Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including XARELTO, increases the risk of thrombotic events. If anticoagulation with XARELTO is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy, consider coverage with another anticoagulant *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3), Warnings and Precautions (5.1), and Clinical Studies (14.1)]*.

B. Spinal/epidural hematoma

Epidural or spinal hematomas have occurred in patients treated with XARELTO who are receiving neuraxial anesthesia or undergoing spinal puncture. These hematomas may result in long-term or permanent paralysis. Consider these risks when scheduling patients for spinal procedures. Factors that can increase the risk of developing epidural or spinal hematomas in these patients include:

- **use of indwelling epidural catheters**
- **concomitant use of other drugs that affect hemostasis, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), platelet inhibitors, other anticoagulants**
- **a history of traumatic or repeated epidural or spinal punctures**
- **a history of spinal deformity or spinal surgery**
- **optimal timing between the administration of XARELTO and neuraxial procedures is not known**

***[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3) and Adverse Reactions (6.2)]*.**

Monitor patients frequently for signs and symptoms of neurological impairment. If neurological compromise is noted, urgent treatment is necessary *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Consider the benefits and risks before neuraxial intervention in patients anticoagulated or to be anticoagulated for thromboprophylaxis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Reduction of Risk of Stroke and Systemic Embolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation

XARELTO is indicated to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

There are limited data on the relative effectiveness of XARELTO and warfarin in reducing the risk of stroke and systemic embolism when warfarin therapy is well-controlled *[see Clinical Studies (14.1)]*.

1.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis

XARELTO is indicated for the treatment of deep vein thrombosis (DVT).

1.3 Treatment of Pulmonary Embolism

XARELTO is indicated for the treatment of pulmonary embolism (PE).

1.4 Reduction in the Risk of Recurrence of Deep Vein Thrombosis and/or Pulmonary Embolism

XARELTO is indicated for the reduction in the risk of recurrence of DVT and/or PE in patients at continued risk for recurrent DVT and/or PE after completion of initial treatment lasting at least 6 months.

1.5 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

XARELTO is indicated for the prophylaxis of DVT, which may lead to PE in patients undergoing knee or hip replacement surgery.

1.6 Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding

XARELTO is indicated for the prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) and VTE related death during hospitalization and post hospital discharge in adult patients admitted for an acute medical illness who are at risk for thromboembolic complications due to moderate or severe restricted mobility and other risk factors for VTE and not at high risk of bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Studies (14.1)]*.

1.7 Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Chronic Coronary Artery Disease (CAD) or Peripheral Artery Disease (PAD)

XARELTO, in combination with aspirin, is indicated to reduce the risk of major cardiovascular events (cardiovascular (CV) death, myocardial infarction (MI) and stroke) in patients with chronic coronary artery disease (CAD) or peripheral artery disease (PAD).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

Table 1: Recommended Dosage

Indication	Renal Considerations*	Dosage	Food/Timing†
Reduction in Risk of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation	CrCl >50 mL/min	20 mg once daily	Take with evening meal
	CrCl ≤50 mL/min	15 mg once daily	Take with evening meal
Treatment of DVT and/or PE	CrCl ≥30 mL/min	15 mg twice daily **▼ after 21 days, transition to ▼** 20 mg once daily	Take with food, at the same time each day
	CrCl <30 mL/min	Avoid Use	
Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and/or PE in patients at continued risk for DVT and/or PE	CrCl ≥30 mL/min	10 mg once daily, after at least 6 months of standard anticoagulant treatment	Take with or without food
	CrCl <30 mL/min	Avoid Use	
Prophylaxis of DVT Following:			
- **Hip Replacement Surgery**‡	CrCl ≥30 mL/min	10 mg once daily for 35 days, 6-10 hours after surgery once hemostasis has been established	Take with or without food
	CrCl <30 mL/min	Avoid Use	
- **Knee Replacement Surgery**‡	CrCl ≥30 mL/min	10 mg once daily for 12 days, 6-10 hours after surgery once hemostasis has been established	Take with or without food
	CrCl <30 mL/min	Avoid Use	
Prophylaxis of VTE in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding	CrCl ≥30 mL/min	10 mg once daily, in hospital and after hospital discharge, for a total recommended duration of 31 to 39 days	Take with or without food
	CrCl <30 mL/min	Avoid Use	
Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events (CV Death, MI, and Stroke) in Chronic CAD or PAD	No dose adjustment needed based on CrCl	2.5 mg twice daily, plus aspirin (75-100 mg) once daily	Take with or without food

* *See Use in Specific Populations (8.6)*

† *See Clinical Pharmacology (12.3)*

‡ *See Dosage and Administration (2.3)*

2.2 Switching to and from XARELTO

Switching from Warfarin to XARELTO - When switching patients from warfarin to XARELTO, discontinue warfarin and start XARELTO as soon as the International Normalized Ratio (INR) is below 3.0 to avoid periods of inadequate anticoagulation.

Switching from XARELTO to Warfarin - No clinical trial data are available to guide converting patients from XARELTO to warfarin. XARELTO affects INR, so INR measurements made during coadministration with warfarin may not be useful for determining the appropriate dose of warfarin. One approach is to discontinue XARELTO and begin both a parenteral anticoagulant and warfarin at the time the next dose of XARELTO would have been taken.

Switching from XARELTO to Anticoagulants other than Warfarin - For patients currently taking XARELTO and transitioning to an anticoagulant with rapid onset, discontinue XARELTO and give the first dose of the other anticoagulant (oral or parenteral) at the time that the next XARELTO dose would have been taken *[see Drug Interactions (7.4)]*.

Switching from Anticoagulants other than Warfarin to XARELTO - For patients currently receiving an anticoagulant other than warfarin, start XARELTO 0 to 2 hours prior to the next scheduled evening administration of the drug (e.g., low molecular weight heparin or non-warfarin oral anticoagulant) and omit administration of the other anticoagulant. For unfractionated heparin being administered by continuous infusion, stop the infusion and start XARELTO at the same time.

2.3 Discontinuation for Surgery and other Interventions

If anticoagulation must be discontinued to reduce the risk of bleeding with surgical or other procedures, XARELTO should be stopped at least 24 hours before the procedure to reduce the risk of bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. In deciding whether a procedure should be delayed until 24 hours after the last dose of XARELTO, the increased risk of bleeding should be weighed against the urgency of intervention. XARELTO should be restarted after the surgical or other procedures as soon as adequate hemostasis has been established, noting that the time to onset of therapeutic effect is short *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. If oral medication cannot be taken during or after surgical intervention, consider administering a parenteral anticoagulant.

2.4 Missed Dose

- For patients receiving 2.5 mg twice daily: if a dose is missed, the patient should take a single 2.5 mg XARELTO dose as recommended at the next scheduled time.
- For patients receiving 15 mg twice daily: The patient should take XARELTO immediately to ensure intake of 30 mg XARELTO per day. Two 15 mg tablets may be taken at once.
- For patients receiving 20 mg, 15 mg or 10 mg once daily: The patient should take the missed XARELTO dose immediately. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

2.5 Administration Options

For patients who are unable to swallow whole tablets, XARELTO tablets may be crushed and mixed with applesauce immediately prior to use and administered orally. After the administration of a crushed XARELTO 15 mg or 20 mg tablet, the dose should be immediately followed by food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Administration via nasogastric (NG) tube or gastric feeding tube: After confirming gastric placement of the tube, XARELTO tablets may be crushed and suspended in 50 mL of water and administered via an NG tube or gastric feeding tube. Since rivaroxaban absorption is dependent on the site of drug release, avoid administration of XARELTO distal to the stomach which can result in reduced absorption and thereby, reduced drug exposure. After the administration of a crushed XARELTO 15 mg or 20 mg tablet, the dose should then be immediately followed by enteral feeding *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Crushed XARELTO tablets are stable in water and in applesauce for up to 4 hours. An *in vitro* compatibility study indicated that there is no adsorption of rivaroxaban from a water suspension of a crushed XARELTO tablet to PVC or silicone nasogastric (NG) tubing.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 2.5 mg tablets: Round, light yellow, and film-coated with a triangle pointing down above a “2.5” marked on one side and “Xa” on the other side
- 10 mg tablets: Round, light red, biconvex and film-coated with a triangle pointing down above a “10” marked on one side and “Xa” on the other side
- 15 mg tablets: Round, red, biconvex, and film-coated with a triangle pointing down above a “15” marked on one side and “Xa” on the other side
- 20 mg tablets: Triangle-shaped, dark red, and film-coated with a triangle pointing down above a “20” marked on one side and “Xa” on the other side

4 CONTRAINDICATIONS

XARELTO is contraindicated in patients with:

- active pathological bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- severe hypersensitivity reaction to XARELTO (e.g., anaphylactic reactions) *[see Adverse Reactions (6.2)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Risk of Thrombotic Events after Premature Discontinuation

Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including XARELTO, in the absence of adequate alternative anticoagulation increases the risk of thrombotic events. An increased rate of stroke was observed during the transition from XARELTO to warfarin in clinical trials in atrial fibrillation patients. If XARELTO is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy, consider coverage with another anticoagulant *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3) and Clinical Studies (14.1)]*.

5.2 Risk of Bleeding

XARELTO increases the risk of bleeding and can cause serious or fatal bleeding. In deciding whether to prescribe XARELTO to patients at increased risk of bleeding, the risk of thrombotic events should be weighed against the risk of bleeding.

Promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss and consider the need for blood replacement. Discontinue XARELTO in patients with active pathological hemorrhage. The terminal elimination half-life of rivaroxaban is 5 to 9 hours in healthy subjects aged 20 to 45 years.

Concomitant use of other drugs that impair hemostasis increases the risk of bleeding. These include aspirin, $P2Y_{12}$ platelet inhibitors, dual antiplatelet therapy, other antithrombotic agents, fibrinolytic therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) *[see Drug Interactions (7.4)]*, selective serotonin reuptake inhibitors, and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors.

Concomitant use of drugs that are known combined P-gp and strong CYP3A inhibitors increases rivaroxaban exposure and may increase bleeding risk *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Risk of Hemorrhage in Acutely Ill Medical Patients at High Risk of Bleeding

Acutely ill medical patients with the following conditions are at increased risk of bleeding with the use of XARELTO for primary VTE prophylaxis: history of bronchiectasis, pulmonary cavitation, or pulmonary hemorrhage, active cancer (i.e. undergoing acute, in-hospital cancer treatment), active gastroduodenal ulcer in the three months prior to treatment, history of bleeding in the three months prior to treatment, or dual antiplatelet therapy. XARELTO is not for use for primary VTE prophylaxis in these hospitalized, acutely ill medical patients at high risk of bleeding.

Reversal of Anticoagulant Effect

An agent to reverse the anti-factor Xa activity of rivaroxaban is available. Because of high plasma protein binding, rivaroxaban is not dialyzable *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Protamine sulfate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. Use of procoagulant reversal agents, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa, may be considered but has not been evaluated in clinical efficacy and safety studies. Monitoring for the anticoagulation effect of rivaroxaban using a clotting test (PT, INR or aPTT) or anti-factor Xa (FXa) activity is not recommended.

5.3 Spinal/Epidural Anesthesia or Puncture

When neuraxial anesthesia (spinal/epidural anesthesia) or spinal puncture is employed, patients treated with anticoagulant agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal hematoma which can result in long-term or permanent paralysis *[see Boxed Warning]*.

To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of XARELTO and epidural or spinal anesthesia/analgesia or spinal puncture, consider the pharmacokinetic profile of XARELTO *[see Clinical*

Pharmacology (12.3)]. Placement or removal of an epidural catheter or lumbar puncture is best performed when the anticoagulant effect of XARELTO is low; however, the exact timing to reach a sufficiently low anticoagulant effect in each patient is not known.

An indwelling epidural or intrathecal catheter should not be removed before at least 2 half-lives have elapsed (i.e., 18 hours in young patients aged 20 to 45 years and 26 hours in elderly patients aged 60 to 76 years), after the last administration of XARELTO *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The next XARELTO dose should not be administered earlier than 6 hours after the removal of the catheter. If traumatic puncture occurs, delay the administration of XARELTO for 24 hours.

Should the physician decide to administer anticoagulation in the context of epidural or spinal anesthesia/analgesia or lumbar puncture, monitor frequently to detect any signs or symptoms of neurological impairment, such as midline back pain, sensory and motor deficits (numbness, tingling, or weakness in lower limbs), bowel and/or bladder dysfunction. Instruct patients to immediately report if they experience any of the above signs or symptoms. If signs or symptoms of spinal hematoma are suspected, initiate urgent diagnosis and treatment including consideration for spinal cord decompression even though such treatment may not prevent or reverse neurological sequelae.

5.4 Use in Patients with Renal Impairment

Nonvalvular Atrial Fibrillation

Periodically assess renal function as clinically indicated (i.e., more frequently in situations in which renal function may decline) and adjust therapy accordingly *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Consider dose adjustment or discontinuation of XARELTO in patients who develop acute renal failure while on XARELTO *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT), Pulmonary Embolism (PE), and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and of PE

Avoid the use of XARELTO in patients with CrCl <30 mL/min due to an expected increase in rivaroxaban exposure and pharmacodynamic effects in this patient population *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

Avoid the use of XARELTO in patients with CrCl <30 mL/min due to an expected increase in rivaroxaban exposure and pharmacodynamic effects in this patient population. Observe closely and promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss in patients with CrCl 30 to 50 mL/min. Patients who develop acute renal failure while on XARELTO should discontinue the treatment *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding

Avoid the use of XARELTO in patients with CrCl <30 mL/min due to an expected increase in rivaroxaban exposure and pharmacodynamic effects in this patient population. Consider discontinuation of XARELTO in patients who develop acute renal failure while on XARELTO *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

5.5 Use in Patients with Hepatic Impairment

No clinical data are available for patients with severe hepatic impairment.

Avoid use of XARELTO in patients with moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment or with any hepatic disease associated with coagulopathy since drug exposure and bleeding risk may be increased *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

5.6 Use with P-gp and Strong CYP3A Inhibitors or Inducers

Avoid concomitant use of XARELTO with known combined P-gp and strong CYP3A inhibitors *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Avoid concomitant use of XARELTO with drugs that are known combined P-gp and strong CYP3A inducers *[see Drug Interactions (7.3)]*.

5.7 Risk of Pregnancy-Related Hemorrhage

In pregnant women, XARELTO should be used only if the potential benefit justifies the potential risk to the mother and fetus. XARELTO dosing in pregnancy has not been studied. The anticoagulant effect of XARELTO cannot be monitored with standard laboratory testing. Promptly evaluate any signs or symptoms suggesting blood loss (e.g., a drop in hemoglobin and/or hematocrit, hypotension, or fetal distress) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

5.8 Patients with Prosthetic Heart Valves

The safety and efficacy of XARELTO have not been studied in patients with prosthetic heart valves. Therefore, use of XARELTO is not recommended in these patients.

5.9 Acute PE in Hemodynamically Unstable Patients or Patients Who Require Thrombolysis or Pulmonary Embolectomy

Initiation of XARELTO is not recommended acutely as an alternative to unfractionated heparin in patients with pulmonary embolism who present with hemodynamic instability or who may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy.

5.10 Increased Risk of Thrombosis in Patients with Triple Positive Antiphospholipid Syndrome

Direct-acting oral anticoagulants (DOACs), including XARELTO, are not recommended for use in patients with triple-positive antiphospholipid syndrome (APS). For patients with APS (especially those who are triple positive [positive for lupus anticoagulant, anticardiolipin, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies]), treatment with DOACs has been associated with increased rates of recurrent thrombotic events compared with vitamin K antagonist therapy.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are also discussed in other sections of the labeling:

- Increased Risk of Stroke After Discontinuation in Nonvalvular Atrial Fibrillation *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*
- Bleeding Risk *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7)]*
- Spinal/Epidural Hematoma *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

During clinical development for the approved indications, 31,691 patients were exposed to XARELTO. These included 7111 patients who received XARELTO 15 mg or 20 mg orally once daily for a mean of 19 months (5558 for 12 months and 2512 for 24 months) to reduce the risk of stroke and systemic embolism in nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF); 6962 patients who received XARELTO 15 mg orally twice daily for three weeks followed by 20 mg orally once daily to treat DVT or PE (EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE), 10 mg or 20 mg orally once daily (EINSTEIN Extension, EINSTEIN CHOICE) to reduce the risk of recurrence of DVT and/or PE; 4487 patients who received XARELTO 10 mg orally once daily for prophylaxis of DVT following hip or knee replacement surgery (RECORD 1-3); 3997 patients who received 10 mg orally once daily for prophylaxis of VTE and VTE-related death in acutely ill medical patients (MAGELLAN) and 9134 patients who received XARELTO 2.5 mg orally twice daily, in combination with aspirin 100 mg once daily, for the reduction in risk of major cardiovascular events in patients with chronic CAD or PAD (COMPASS).

Hemorrhage

The most common adverse reactions with XARELTO were bleeding complications *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Nonvalvular Atrial Fibrillation

In the ROCKET AF trial, the most frequent adverse reactions associated with permanent drug discontinuation were bleeding events, with incidence rates of 4.3% for XARELTO vs. 3.1% for warfarin. The incidence of discontinuations for non-bleeding adverse events was similar in both treatment groups.

Table 2 shows the number of patients experiencing various types of bleeding events in the ROCKET AF trial.

Table 2: Bleeding Events in ROCKET AF*- On Treatment Plus 2 Days

Parameter	XARELTO N=7111 n (%/year)	Warfarin N=7125 n (%/year)	XARELTO vs. Warfarin HR (95% CI)
Major Bleeding[†]	395 (3.6)	386 (3.5)	1.04 (0.90, 1.20)
Intracranial Hemorrhage (ICH)[‡]	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 (0.47, 0.93)
Hemorrhagic Stroke[§]	36 (0.3)	58 (0.5)	0.63 (0.42, 0.96)
Other ICH	19 (0.2)	26 (0.2)	0.74 (0.41, 1.34)
Gastrointestinal (GI)[¶]	221 (2.0)	140 (1.2)	1.61 (1.30, 1.99)
Fatal Bleeding[#]	27 (0.2)	55 (0.5)	0.50 (0.31, 0.79)
ICH	24 (0.2)	42 (0.4)	0.58 (0.35, 0.96)
Non-intracranial	3 (0.0)	13 (0.1)	0.23 (0.07, 0.82)

Abbreviations: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence interval, CRNM = Clinically Relevant Non-Major.

* Major bleeding events within each subcategory were counted once per patient, but patients may have contributed events to multiple subcategories. These events occurred during treatment or within 2 days of stopping treatment.

† Defined as clinically overt bleeding associated with a decrease in hemoglobin of ≥2 g/dL, a transfusion of ≥2 units of packed red blood cells or whole blood, bleeding at a critical site, or with a fatal outcome.

‡ Intracranial bleeding events included intraparenchymal, intraventricular, subdural, subarachnoid and/or epidural hematoma.

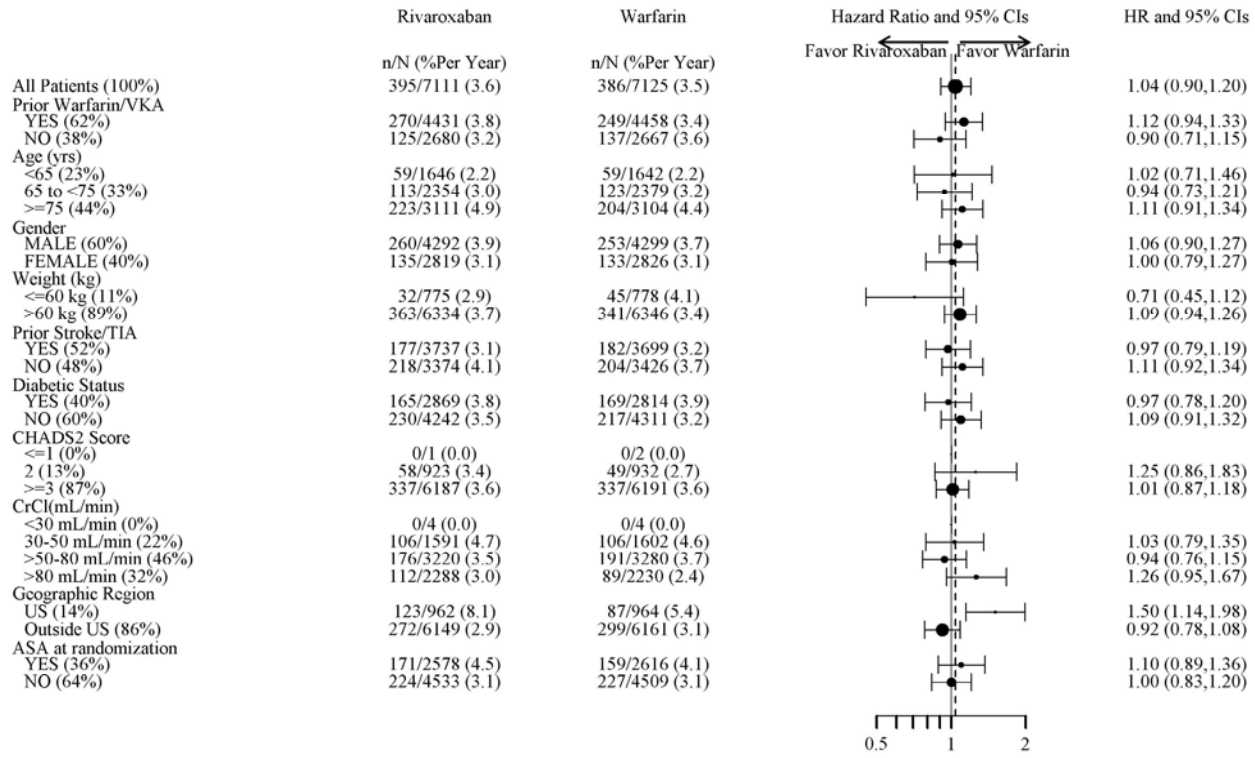
§ Hemorrhagic stroke in this table specifically refers to non-traumatic intraparenchymal and/or intraventricular hematoma in patients on treatment plus 2 days.

¶ Gastrointestinal bleeding events included upper GI, lower GI, and rectal bleeding.

Fatal bleeding is adjudicated death with the primary cause of death from bleeding.

Figure 1 shows the risk of major bleeding events across major subgroups.

Figure 1: Risk of Major Bleeding Events by Baseline Characteristics in ROCKET AF – On Treatment Plus 2 Days



Note: The figure above presents effects in various subgroups all of which are baseline characteristics and all of which were pre-specified (diabetic status was not pre-specified in the subgroup but was a criterion for the CHADS2 score). The 95% confidence limits that are shown do not take into account how many comparisons were made, nor do they reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) and/or Pulmonary Embolism (PE)

EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies

In the pooled analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE clinical studies, the most frequent adverse reactions leading to permanent drug discontinuation were bleeding events, with XARELTO vs. enoxaparin/Vitamin K antagonist (VKA) incidence rates of 1.7% vs. 1.5%, respectively. The mean duration of treatment was 208 days for XARELTO-treated patients and 204 days for enoxaparin/VKA-treated patients.

Table 3 shows the number of patients experiencing major bleeding events in the pooled analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies.

Table 3: Bleeding Events* in the Pooled Analysis of EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies

Parameter	XARELTO† N=4130 n (%)	Enoxaparin/ VKA† N=4116 n (%)
Major bleeding event	40 (1.0)	72 (1.7)
Fatal bleeding	3 (<0.1)	8 (0.2)
Intracranial	2 (<0.1)	4 (<0.1)
Non-fatal critical organ bleeding	10 (0.2)	29 (0.7)
Intracranial‡	3 (<0.1)	10 (0.2)
Retroperitoneal‡	1 (<0.1)	8 (0.2)
Intraocular‡	3 (<0.1)	2 (<0.1)
Intra-articular‡	0	4 (<0.1)
Non-fatal non-critical organ bleeding§	27 (0.7)	37 (0.9)
Decrease in Hb ≥ 2 g/dL	28 (0.7)	42 (1.0)
Transfusion of ≥2 units of whole blood or packed red blood cells	18 (0.4)	25 (0.6)
Clinically relevant non-major bleeding	357 (8.6)	357 (8.7)
Any bleeding	1169 (28.3)	1153 (28.0)

* Bleeding event occurred after randomization and up to 2 days after the last dose of study drug. Although a patient may have had 2 or more events, the patient is counted only once in a category.

† Treatment schedule in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies: XARELTO 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily; enoxaparin/VKA [enoxaparin: 1 mg/kg twice daily, VKA: individually titrated doses to achieve a target INR of 2.5 (range: 2.0-3.0)]

‡ Treatment-emergent major bleeding events with at least >2 subjects in any pooled treatment group

§ Major bleeding which is not fatal or in a critical organ, but resulting in a decrease in Hb ≥ 2 g/dL and/or transfusion of ≥2 units of whole blood or packed red blood cells

Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and/or PE

EINSTEIN CHOICE Study

In the EINSTEIN CHOICE clinical study, the most frequent adverse reactions associated with permanent drug discontinuation were bleeding events, with incidence rates of 1% for XARELTO 10 mg, 2% for XARELTO 20 mg, and 1% for acetylsalicylic acid (aspirin) 100 mg. The mean duration of treatment was 293 days for XARELTO 10 mg-treated patients and 286 days for aspirin 100 mg-treated patients.

Table 4 shows the number of patients experiencing bleeding events in the EINSTEIN CHOICE study.

Table 4: Bleeding Events* in EINSTEIN CHOICE

Parameter	XARELTO† 10 mg N=1127 n (%)	Acetylsalicylic Acid (aspirin)† 100 mg N=1131 n (%)
Major bleeding event	5 (0.4)	3 (0.3)
Fatal bleeding	0	1 (<0.1)
Non-fatal critical organ bleeding	2 (0.2)	1 (<0.1)
Non-fatal non-critical organ bleeding§	3 (0.3)	1 (<0.1)
Clinically relevant non-major (CRNM) bleeding¶	22 (2.0)	20 (1.8)
Any bleeding	151 (13.4)	138 (12.2)

* Bleeding event occurred after the first dose and up to 2 days after the last dose of study drug. Although a patient may have had 2 or more events, the patient is counted only once in a category.

† Treatment schedule: XARELTO 10 mg once daily or aspirin 100 mg once daily.

§ Major bleeding which is not fatal or in a critical organ, but resulting in a decrease in Hb ≥ 2 g/dL and/or transfusion of ≥ 2 units of whole blood or packed red blood cells.

¶ Bleeding which was clinically overt, did not meet the criteria for major bleeding, but was associated with medical intervention, unscheduled contact with a physician, temporary cessation of treatment, discomfort for the patient, or impairment of activities of daily life.

In the EINSTEIN CHOICE study, there was an increased incidence of bleeding, including major and CRNM bleeding in the XARELTO 20 mg group compared to the XARELTO 10 mg or aspirin 100 mg groups.

Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

In the RECORD clinical trials, the overall incidence rate of adverse reactions leading to permanent treatment discontinuation was 3.7% with XARELTO.

The rates of major bleeding events and any bleeding events observed in patients in the RECORD clinical trials are shown in Table 5.

Table 5: Bleeding Events* in Patients Undergoing Hip or Knee Replacement Surgeries (RECORD 1-3)

	XARELTO 10 mg	Enoxaparin†
Total treated patients	**N=4487 n (%)**	**N=4524 n (%)**
Major bleeding event	14 (0.3)	9 (0.2)
Fatal bleeding	1 (<0.1)	0
Bleeding into a critical organ	2 (<0.1)	3 (0.1)
Bleeding that required re-operation	7 (0.2)	5 (0.1)
Extra-surgical site bleeding requiring transfusion of >2 units of whole blood or packed cells	4 (0.1)	1 (<0.1)
Any bleeding event‡	261 (5.8)	251 (5.6)
Hip Surgery Studies	**N=3281 n (%)**	**N=3298 n (%)**
Major bleeding event	7 (0.2)	3 (0.1)
Fatal bleeding	1 (<0.1)	0
Bleeding into a critical organ	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Bleeding that required re-operation	2 (0.1)	1 (<0.1)
Extra-surgical site bleeding requiring transfusion of >2 units of whole blood or packed cells	3 (0.1)	1 (<0.1)
Any bleeding event‡	201 (6.1)	191 (5.8)
Knee Surgery Study	**N=1206 n (%)**	**N=1226 n (%)**
Major bleeding event	7 (0.6)	6 (0.5)
Fatal bleeding	0	0
Bleeding into a critical organ	1 (0.1)	2 (0.2)
Bleeding that required re-operation	5 (0.4)	4 (0.3)
Extra-surgical site bleeding requiring transfusion of >2 units of whole blood or packed cells	1 (0.1)	0
Any bleeding event‡	60 (5.0)	60 (4.9)

* Bleeding events occurring any time following the first dose of double-blind study medication (which may have been prior to administration of active drug) until two days after the last dose of double-blind study medication. Patients may have more than one event.

† Includes the placebo-controlled period for RECORD 2, enoxaparin dosing was 40 mg once daily (RECORD 1-3)

‡ Includes major bleeding events

Following XARELTO treatment, the majority of major bleeding complications (≥60%) occurred during the first week after surgery.

Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding

In the MAGELLAN study, the most frequent adverse reactions associated with permanent drug discontinuation were bleeding events. Cases of pulmonary hemorrhage and pulmonary hemorrhage with bronchiectasis were observed. Patients with bronchiectasis/pulmonary cavitation, active cancer (i.e., undergoing acute, in-hospital cancer treatment), dual antiplatelet therapy or active gastroduodenal ulcer or any bleeding in the previous three months all had an excess of bleeding with XARELTO compared with enoxaparin/placebo and are excluded from all MAGELLAN data presented in Table 6. The incidence of bleeding leading to drug discontinuation was 2.5% for XARELTO vs. 1.4% for enoxaparin/placebo.

Table 6 shows the number of patients experiencing various types of bleeding events in the MAGELLAN study.

Table 6: Bleeding Events in MAGELLAN[*] Study–Safety Analysis Set - On Treatment Plus 2 Days

MAGELLAN Study[¶]	XARELTO 10 mg N=3218 n (%)	Enoxaparin 40 mg /placebo N=3229 n (%)
Major bleeding[‡†]	22 (0.7)	15 (0.5)
Critical site bleeding	7 (0.2)	4 (0.1)
Fatal bleeding[§]	3 (<0.1)	1 (<0.1)
Clinically relevant non-major bleeding events (CRNM)	93 (2.9)	34 (1.1)

* Patients at high risk of bleeding (i.e. bronchiectasis/pulmonary cavitation, active cancer, dual antiplatelet therapy or active gastroduodenal ulcer or any bleeding in the previous three months) were excluded.
† Major bleeding events within each subcategory were counted once per patient, but patients may have contributed events to multiple subcategories. These events occurred during treatment or within 2 days of stopping treatment.
‡ Defined as clinically overt bleeding associated with a drop in hemoglobin of ≥2 g/dL, a transfusion of ≥2 units of packed red blood cells or whole blood, bleeding at a critical site, or with a fatal outcome.
§ Fatal bleeding is adjudicated death with the primary cause of death from bleeding.
¶ Patients received either XARELTO or placebo once daily for 35 ±4 days starting in hospital and continuing post hospital discharge or received enoxaparin or placebo once daily for 10 ±4 days in the hospital.

Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Chronic CAD or PAD

In the COMPASS trial, the most frequent adverse reactions associated with permanent drug discontinuation were bleeding events, with incidence rates of 2.7% for XARELTO 2.5 mg twice daily in combination with aspirin 100 mg once daily vs. 1.2% for aspirin 100 mg once daily.

Table 7 shows the number of patients experiencing various types of major bleeding events in the COMPASS trial.

Table 7: Major Bleeding Events[*] in COMPASS - On Treatment Plus 2 days

Parameter	XARELTO plus aspirin[†] N=9134 n (%/year)	Aspirin alone[†] N=9107 n (%/year)	XARELTO plus aspirin vs. Aspirin alone HR (95 % CI)
Modified ISTH Major Bleeding[‡]	263 (1.6)	144 (0.9)	1.84 (1.50, 2.26)
- Fatal bleeding event	12 (<0.1)	8 (<0.1)	1.51 (0.62, 3.69)
Intracranial hemorrhage (ICH)	6 (<0.1)	3 (<0.1)	2.01 (0.50, 8.03)
Non-intracranial	6 (<0.1)	5 (<0.1)	1.21 (0.37, 3.96)
- Symptomatic bleeding in critical organ (non-fatal)	58 (0.3)	43 (0.3)	1.36 (0.91, 2.01)
ICH	23 (0.1)	21 (0.1)	1.09 (0.61, 1.98)
Hemorrhagic Stroke	18 (0.1)	13 (<0.1)	1.38 (0.68, 2.82)
Other ICH	6 (<0.1)	9 (<0.1)	0.67 (0.24, 1.88)
- Bleeding into the surgical site requiring reoperation (non-fatal, not in critical organ)	7 (<0.1)	6 (<0.1)	1.17 (0.39, 3.48)
- Bleeding leading to hospitalization (non-fatal, not in critical organ, not requiring reoperation)	188 (1.1)	91 (0.5)	2.08 (1.62, 2.67)
Major GI bleeding	117 (0.7)	49 (0.3)	2.40 (1.72, 3.35)

* Major bleeding events within each subcategory were counted once per patient, but patients may have contributed events to multiple subcategories. These events occurred during treatment or within 2 days of stopping treatment.

Parameter	XARELTO plus aspirin† N=9134 n (%/year)	Aspirin alone† N=9107 n (%/year)	XARELTO plus aspirin vs. Aspirin alone HR (95 % CI)

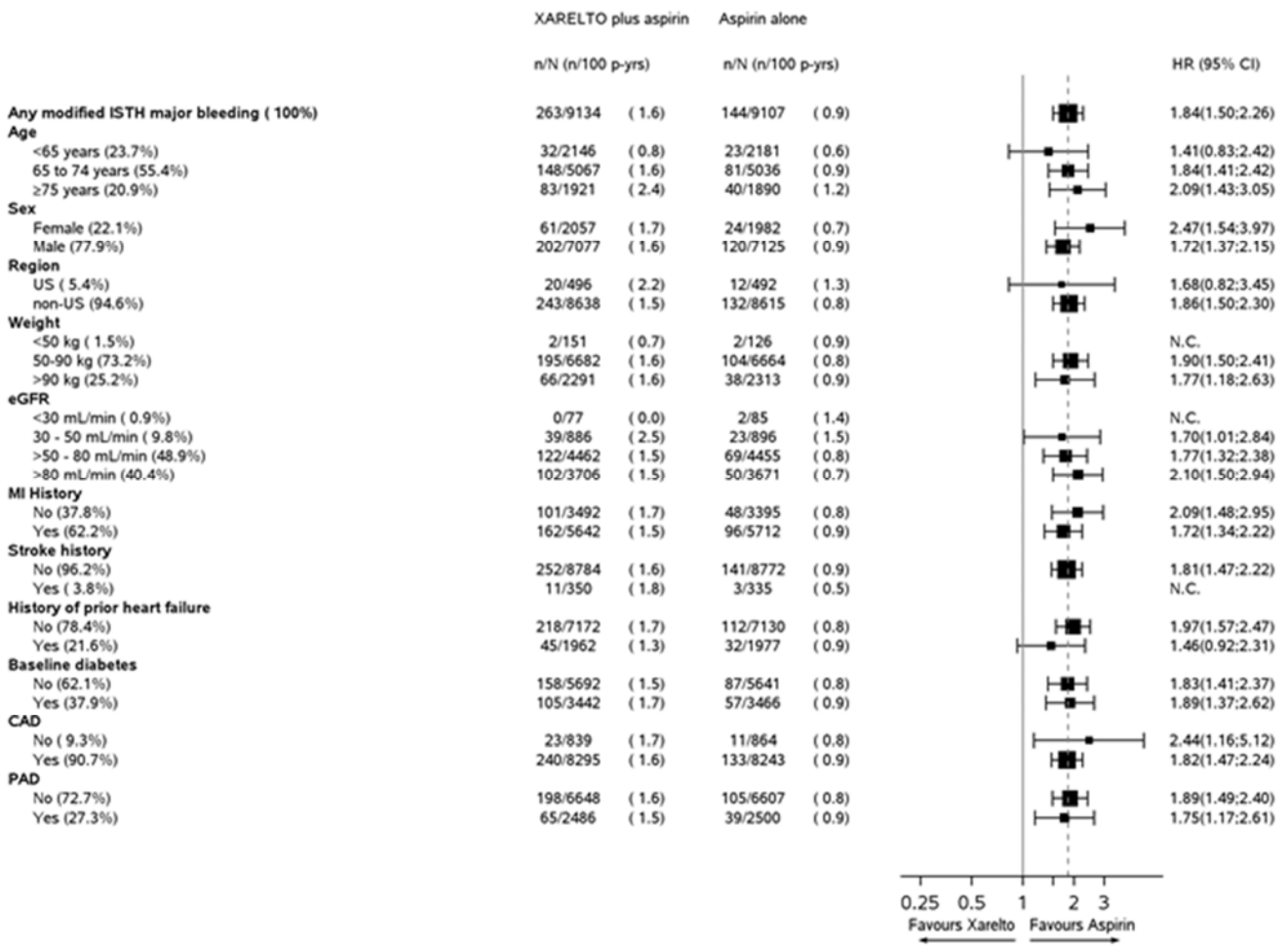
† Treatment schedule: XARELTO 2.5 mg twice daily plus aspirin 100 mg once daily, or aspirin 100 mg once daily

‡ Defined as i) fatal bleeding, or ii) symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intraarticular, intramuscular with compartment syndrome, intraspinal, intracranial, intraocular, respiratory, pericardial, liver, pancreas, retroperitoneal, adrenal gland or kidney; or iii) bleeding into the surgical site requiring reoperation, or iv) bleeding leading to hospitalization.

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis

Figure 2 shows the risk of modified ISTH major bleeding events across major subgroups.

Figure 2: Risk of Modified ISTH Major Bleeding Events by Baseline Characteristics in COMPASS – On Treatment Plus 2 Days



Other Adverse Reactions

Non-hemorrhagic adverse reactions reported in ≥1% of XARELTO-treated patients in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies are shown in Table 8.

Table 8: Other Adverse Reactions* Reported by ≥1% of XARELTO-Treated Patients in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies

Body System Adverse Reaction		
EINSTEIN DVT Study	**XARELTO 20 mg N=1718 n (%)**	**Enoxaparin/VKA N=1711 n (%)**
Gastrointestinal disorders		
Abdominal pain	46 (2.7)	25 (1.5)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	24 (1.4)	15 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	50 (2.9)	31 (1.8)
Muscle spasm	23 (1.3)	13 (0.8)
Nervous system disorders		
Dizziness	38 (2.2)	22 (1.3)
Psychiatric disorders		
Anxiety	24 (1.4)	11 (0.6)
Depression	20 (1.2)	10 (0.6)
Insomnia	28 (1.6)	18 (1.1)
EINSTEIN PE Study	**XARELTO 20 mg N=2412 n (%)**	**Enoxaparin/VKA N=2405 n (%)**
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	53 (2.2)	27 (1.1)

* Adverse reaction with Relative Risk >1.5 for XARELTO versus comparator

Non-hemorrhagic adverse reactions reported in ≥1% of XARELTO-treated patients in RECORD 1-3 studies are shown in Table 9.

Table 9: Other Adverse Drug Reactions* Reported by ≥1% of XARELTO-Treated Patients in RECORD 1-3 Studies

Body System Adverse Reaction	**XARELTO 10 mg N=4487 n (%)**	**Enoxaparin† N=4524 n (%)**
Injury, poisoning and procedural complications		
Wound secretion	125 (2.8)	89 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Pain in extremity	74 (1.7)	55 (1.2)
Muscle spasm	52 (1.2)	32 (0.7)
Nervous system disorders		
Syncope	55 (1.2)	32 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	96 (2.1)	79 (1.8)
Blister	63 (1.4)	40 (0.9)

* Adverse reaction occurring any time following the first dose of double-blind medication, which may have been prior to administration of active drug, until two days after the last dose of double-blind study medication

† Includes the placebo-controlled period of RECORD 2, enoxaparin dosing was 40 mg once daily (RECORD 1-3)

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of XARELTO. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and lymphatic system disorders: agranulocytosis, thrombocytopenia

Gastrointestinal disorders: retroperitoneal hemorrhage

Hepatobiliary disorders: jaundice, cholestasis, hepatitis (including hepatocellular injury)

Immune system disorders: hypersensitivity, anaphylactic reaction, anaphylactic shock, angioedema

Nervous system disorders: cerebral hemorrhage, subdural hematoma, epidural hematoma, hemiparesis

Skin and subcutaneous tissue disorders: Stevens-Johnson syndrome, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 General Inhibition and Induction Properties

Rivaroxaban is a substrate of CYP3A4/5, CYP2J2, and the P-gp and ATP-binding cassette G2 (ABCG2) transporters. Combined P-gp and strong CYP3A inhibitors increase exposure to rivaroxaban and may increase

the risk of bleeding. Combined P-gp and strong CYP3A inducers decrease exposure to rivaroxaban and may increase the risk of thromboembolic events.

7.2 Drugs that Inhibit Cytochrome P450 3A Enzymes and Drug Transport Systems

Interaction with Combined P-gp and Strong CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant administration of XARELTO with known combined P-gp and strong CYP3A inhibitors (e.g., ketoconazole and ritonavir) *[see Warnings and Precautions (5.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Although clarithromycin is a combined P-gp and strong CYP3A inhibitor, pharmacokinetic data suggests that no precautions are necessary with concomitant administration with XARELTO as the change in exposure is unlikely to affect the bleeding risk *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Interaction with Combined P-gp and Moderate CYP3A Inhibitors in Patients with Renal Impairment

XARELTO should not be used in patients with CrCl 15 to <80 mL/min who are receiving concomitant combined P-gp and moderate CYP3A inhibitors (e.g., erythromycin) unless the potential benefit justifies the potential risk *[see Warnings and Precautions (5.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.3 Drugs that Induce Cytochrome P450 3A Enzymes and Drug Transport Systems

Avoid concomitant use of XARELTO with drugs that are combined P-gp and strong CYP3A inducers (e.g., carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort) *[see Warnings and Precautions (5.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.4 Anticoagulants and NSAIDs/Aspirin

Coadministration of enoxaparin, warfarin, aspirin, clopidogrel and chronic NSAID use may increase the risk of bleeding *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Avoid concurrent use of XARELTO with other anticoagulants due to increased bleeding risk unless benefit outweighs risk. Promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss if patients are treated concomitantly with aspirin, other platelet aggregation inhibitors, or NSAIDs *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The limited available data on XARELTO in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Use XARELTO with caution in pregnant patients because of the potential for pregnancy related hemorrhage and/or emergent delivery. The anticoagulant effect of XARELTO cannot be reliably monitored with standard laboratory testing. Consider the benefits and risks of XARELTO for the mother and possible risks to the fetus when prescribing XARELTO to a pregnant woman *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.7)]*.

Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Pregnancy is a risk factor for venous thromboembolism and that risk is increased in women with inherited or acquired thrombophilias. Pregnant women with thromboembolic disease have an increased risk of maternal complications including pre-eclampsia. Maternal thromboembolic disease increases the risk for intrauterine growth restriction, placental abruption and early and late pregnancy loss.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Based on the pharmacologic activity of Factor Xa inhibitors and the potential to cross the placenta, bleeding may occur at any site in the fetus and/or neonate.

Labor or Delivery

All patients receiving anticoagulants, including pregnant women, are at risk for bleeding and this risk may be increased during labor or delivery *[see Warnings and Precautions (5.7)]*. The risk of bleeding should be balanced with the risk of thrombotic events when considering the use of XARELTO in this setting.

Data

Human Data

There are no adequate or well-controlled studies of XARELTO in pregnant women, and dosing for pregnant women has not been established. Post-marketing experience is currently insufficient to determine a rivaroxaban-associated risk for major birth defects or miscarriage. In an *in vitro* placenta perfusion model, unbound rivaroxaban was rapidly transferred across the human placenta.

Animal Data

Rivaroxaban crosses the placenta in animals. Rivaroxaban increased fetal toxicity (increased resorptions, decreased number of live fetuses, and decreased fetal body weight) when pregnant rabbits were given oral doses of ≥10 mg/kg rivaroxaban during the period of organogenesis. This dose corresponds to about 4 times the human exposure of unbound drug, based on AUC comparisons at the highest recommended human dose of 20 mg/day. Fetal body weights decreased when pregnant rats were given oral doses of 120 mg/kg during the period of organogenesis. This dose corresponds to about 14 times the human exposure of unbound drug. In rats, peripartal maternal bleeding and maternal and fetal death occurred at the rivaroxaban dose of 40 mg/kg (about 6 times maximum human exposure of the unbound drug at the human dose of 20 mg/day).

8.2 Lactation

Risk Summary

Rivaroxaban has been detected in human milk. There are insufficient data to determine the effects of rivaroxaban on the breastfed child or on milk production. Rivaroxaban and/or its metabolites were present in the milk of rats. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XARELTO and any potential adverse effects on the breastfed infant from XARELTO or from the underlying maternal condition *(see Data)*.

Data

Animal Data

Following a single oral administration of 3 mg/kg of radioactive [^{14}C]-rivaroxaban to lactating rats between Day 8 to 10 postpartum, the concentration of total radioactivity was determined in milk samples collected up to 32 hours post-dose. The estimated amount of radioactivity excreted with milk within 32 hours after administration was 2.1% of the maternal dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Females of reproductive potential requiring anticoagulation should discuss pregnancy planning with their physician.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in the RECORD 1-3 clinical studies evaluating XARELTO, about 54% were 65 years and over, while about 15% were >75 years. In ROCKET AF, approximately 77% were 65 years and over and about 38% were >75 years. In the EINSTEIN DVT, PE and Extension clinical studies approximately 37% were 65 years and over and about 16% were >75 years. In EINSTEIN CHOICE, approximately 39% were 65 years and over and about 12% were >75 years. In the MAGELLAN study, approximately 67% were 65 years and over and about 37% were >75 years. In the COMPASS study, approximately 76% were 65 years and over and about 17% were >75 years. In clinical trials the efficacy of XARELTO in the elderly (65 years or older) was similar to that seen in patients younger than 65 years. Both thrombotic and bleeding event rates were higher in these older patients *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)]*.

8.6 Renal Impairment

In pharmacokinetic studies, compared to healthy subjects with normal creatinine clearance, rivaroxaban exposure increased by approximately 44 to 64% in subjects with renal impairment. Increases in pharmacodynamic effects were also observed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Nonvalvular Atrial Fibrillation

Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis

In the ROCKET AF trial, patients with CrCl 30 to 50 mL/min were administered XARELTO 15 mg once daily resulting in serum concentrations of rivaroxaban and clinical outcomes similar to those in patients with better renal function administered XARELTO 20 mg once daily. Patients with CrCl ≤30 mL/min were not studied, but administration of XARELTO 15 mg once daily is expected to result in serum concentrations of rivaroxaban similar to those in patients with moderate renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis

Clinical efficacy and safety studies with XARELTO did not enroll patients with end-stage renal disease (ESRD) on dialysis. In patients with ESRD maintained on intermittent hemodialysis, administration of XARELTO 15 mg once daily will result in concentrations of rivaroxaban and pharmacodynamic activity similar to those observed in the ROCKET AF study *[see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*. It is not known whether these concentrations will lead to similar stroke reduction and bleeding risk in patients with ESRD on dialysis as was seen in ROCKET AF.

Treatment of DVT and/or PE and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and/or PE

In the EINSTEIN trials, patients with CrCl values <30 mL/min at screening were excluded from the studies. Avoid the use of XARELTO in patients with CrCl <30 mL/min.

Prophylaxis of DVT Following Hip or Knee Replacement Surgery

The combined analysis of the RECORD 1-3 clinical efficacy studies did not show an increase in bleeding risk for patients with CrCl 30 to 50 mL/min and reported a possible increase in total venous thromboemboli in this population. Observe closely and promptly evaluate any signs or symptoms of blood loss in patients with CrCl 30 to 50 mL/min. Avoid the use of XARELTO in patients with CrCl <30 mL/min.

Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding

In the MAGELLAN study, patients with a baseline CrCl <30 mL/min were excluded. Avoid use of XARELTO in patients with CrCl <30 mL/min.

Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Chronic CAD or PAD

Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis

Patients with a CrCl <15 mL/min at screening were excluded from COMPASS, and limited data are available for patients with a CrCl of 15-30 mL/min. In patients with CrCl ≤30 mL/min, a dose of 2.5 mg XARELTO twice daily is expected to give an exposure similar to that in patients with moderate renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, whose efficacy and safety outcomes were similar to those with preserved renal function.

Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis

No clinical outcome data is available for the use of XARELTO with aspirin in patients with ESRD on dialysis since these patients were not enrolled in COMPASS. In patients with ESRD maintained on intermittent hemodialysis, administration of XARELTO 2.5 mg twice daily will result in concentrations of rivaroxaban and

pharmacodynamic activity similar to those observed in moderate renal impaired patients in the COMPASS study *[see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*. It is not known whether these concentrations will lead to similar CV risk reduction and bleeding risk in patients with ESRD on dialysis as was seen in COMPASS.

8.7 Hepatic Impairment

In a pharmacokinetic study, compared to healthy subjects with normal liver function, AUC increases of 127% were observed in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B).

The safety or PK of XARELTO in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) has not been evaluated *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

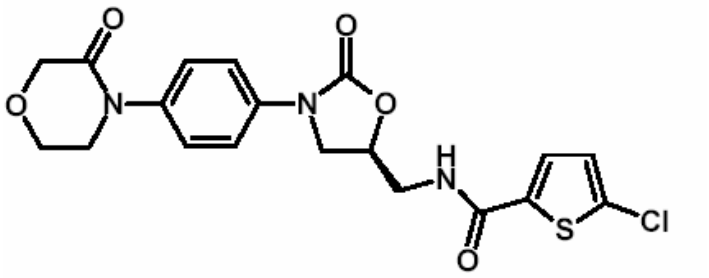
Avoid the use of XARELTO in patients with moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment or with any hepatic disease associated with coagulopathy.

10 OVERDOSAGE

Overdose of XARELTO may lead to hemorrhage. Discontinue XARELTO and initiate appropriate therapy if bleeding complications associated with overdosage occur. Rivaroxaban systemic exposure is not further increased at single doses >50 mg due to limited absorption. The use of activated charcoal to reduce absorption in case of XARELTO overdose may be considered. Due to the high plasma protein binding, rivaroxaban is not dialyzable *[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Partial reversal of laboratory anticoagulation parameters may be achieved with use of plasma products. An agent to reverse the anti-factor Xa activity of rivaroxaban is available.

11 DESCRIPTION

Rivaroxaban, a factor Xa (FXa) inhibitor, is the active ingredient in XARELTO Tablets with the chemical name 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide. The molecular formula of rivaroxaban is $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ and the molecular weight is 435.89. The structural formula is:



Rivaroxaban is a pure (*S*)-enantiomer. It is an odorless, non-hygroscopic, white to yellowish powder. Rivaroxaban is only slightly soluble in organic solvents (e.g., acetone, polyethylene glycol 400) and is practically insoluble in water and aqueous media.

Each XARELTO tablet contains 2.5 mg, 10 mg, 15 mg, or 20 mg of rivaroxaban. The inactive ingredients of XARELTO are: croscarmellose sodium, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulfate. Additionally, the proprietary film coating mixture used for XARELTO 2.5 mg is Opadry® Light Yellow, containing ferric oxide yellow, hypromellose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide, and for XARELTO 10 mg tablets is Opadry® Pink and for XARELTO 15 mg tablets is Opadry® Red, both containing ferric oxide red, hypromellose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide, and for XARELTO 20 mg tablets is Opadry® II Dark Red, containing ferric oxide red, polyethylene glycol 3350, polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

XARELTO is a selective inhibitor of FXa. It does not require a cofactor (such as Anti-thrombin III) for activity. Rivaroxaban inhibits free FXa and prothrombinase activity. Rivaroxaban has no direct effect on platelet aggregation, but indirectly inhibits platelet aggregation induced by thrombin. By inhibiting FXa, rivaroxaban decreases thrombin generation.

12.2 Pharmacodynamics

Dose-dependent inhibition of FXa activity was observed in humans. Neoplastin® prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) and HepTest® are also prolonged dose-dependently. Anti-factor Xa activity is also influenced by rivaroxaban.

Specific Populations

Renal Impairment

The relationship between systemic exposure and pharmacodynamic activity of rivaroxaban was altered in subjects with renal impairment relative to healthy control subjects *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Table 10: Percentage Increase in Rivaroxaban PK and PD Measures in Subjects with Renal Impairment Relative to Healthy Subjects from Clinical Pharmacology Studies

Measure	Parameter	Creatinine Clearance (mL/min)				
		50-79	30-49	15-29	ESRD (on dialysis)*	ESRD (post-dialysis)*
Exposure	AUC	44	52	64	47	56
FXa Inhibition	AUEC	50	86	100	49	33
PT Prolongation	AUEC	33	116	144	112	158

**Separate stand-alone study.*
PT = Prothrombin time; FXa = Coagulation factor Xa; AUC = Area under the plasma concentration-time curve; AUEC = Area under the effect-time curve

Hepatic Impairment

Anti-Factor Xa activity was similar in subjects with normal hepatic function and in mild hepatic impairment (Child-Pugh A class). There is no clear understanding of the impact of hepatic impairment beyond this degree on the coagulation cascade and its relationship to efficacy and safety.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The absolute bioavailability of rivaroxaban is dose-dependent. For the 2.5 mg and 10 mg dose, it is estimated to be 80% to 100% and is not affected by food. XARELTO 2.5 mg and 10 mg tablets can be taken with or without food. For the 20 mg dose in the fasted state, the absolute bioavailability is approximately 66%. Coadministration of XARELTO with food increases the bioavailability of the 20 mg dose (mean AUC and C_{max} increasing by 39% and 76% respectively with food). XARELTO 15 mg and 20 mg tablets should be taken with food *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

The maximum concentrations (C_{max}) of rivaroxaban appear 2 to 4 hours after tablet intake. The pharmacokinetics of rivaroxaban were not affected by drugs altering gastric pH. Coadministration of XARELTO (30 mg single dose) with the H_2-receptor antagonist ranitidine (150 mg twice daily), the antacid aluminum hydroxide/magnesium hydroxide (10 mL) or XARELTO (20 mg single dose) with the PPI omeprazole (40 mg once daily) did not show an effect on the bioavailability and exposure of rivaroxaban (see Figure 4).

Absorption of rivaroxaban is dependent on the site of drug release in the GI tract. A 29% and 56% decrease in AUC and C_{max} compared to tablet was reported when rivaroxaban granulate is released in the proximal small intestine. Exposure is further reduced when drug is released in the distal small intestine, or ascending colon. Avoid administration of rivaroxaban distal to the stomach which can result in reduced absorption and related drug exposure.

In a study with 44 healthy subjects, both mean AUC and C_{max} values for 20 mg rivaroxaban administered orally as a crushed tablet mixed in applesauce were comparable to that after the whole tablet. However, for the crushed tablet suspended in water and administered via an NG tube followed by a liquid meal, only mean AUC was comparable to that after the whole tablet, and C_{max} was 18% lower.

Distribution

Plasma protein binding of rivaroxaban in human plasma is approximately 92% to 95%, with albumin being the main binding component. The steady-state volume of distribution in healthy subjects is approximately 50 L.

Metabolism

Approximately 51% of an orally administered [^{14}C]-rivaroxaban dose was recovered as inactive metabolites in urine (30%) and feces (21%). Oxidative degradation catalyzed by CYP3A4/5 and CYP2J2 and hydrolysis are the major sites of biotransformation. Unchanged rivaroxaban was the predominant moiety in plasma with no major or active circulating metabolites.

Excretion

In a Phase 1 study, following the administration of [^{14}C]-rivaroxaban, approximately one-third (36%) was recovered as unchanged drug in the urine and 7% was recovered as unchanged drug in feces. Unchanged drug is excreted into urine, mainly via active tubular secretion and to a lesser extent via glomerular filtration (approximate

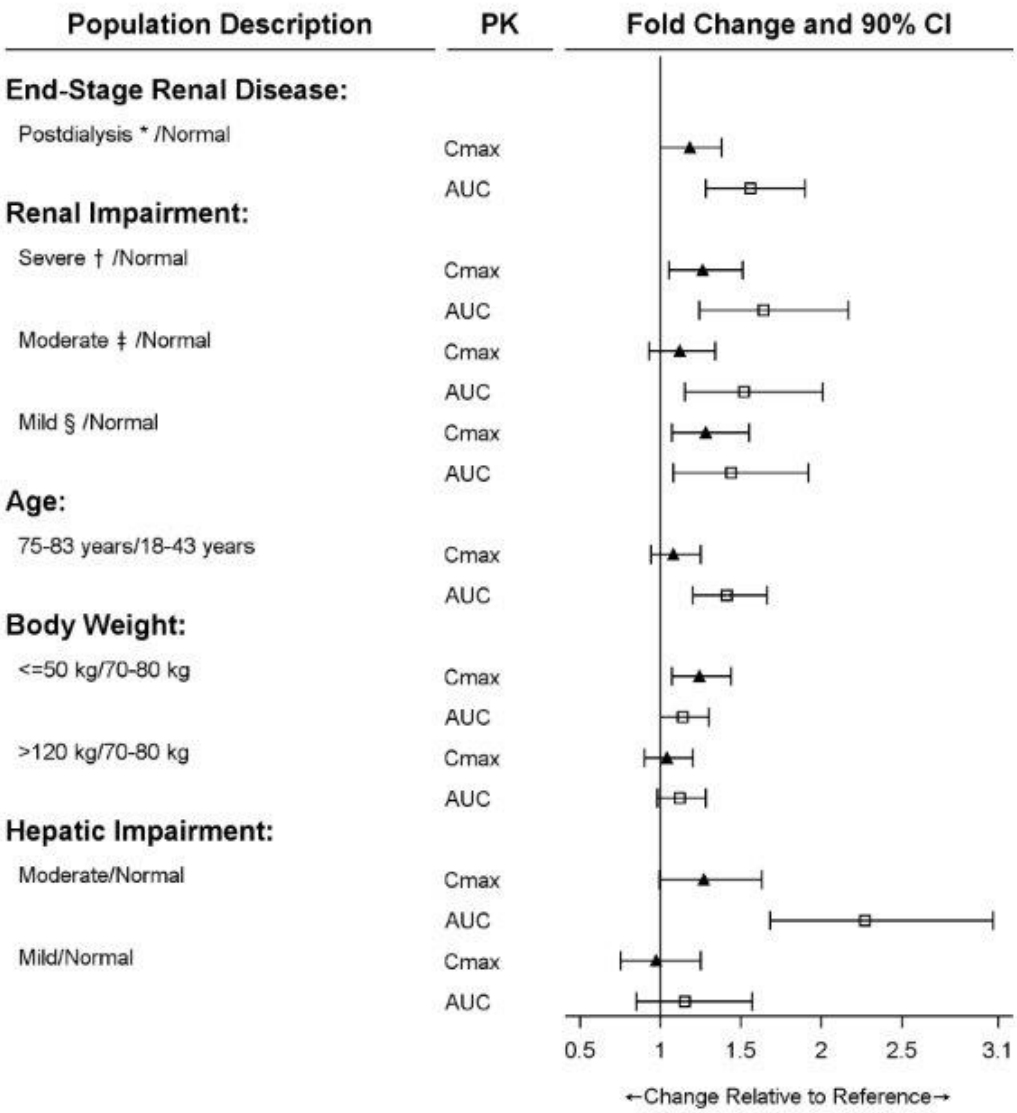
5:1 ratio). Rivaroxaban is a substrate of the efflux transporter proteins P-gp and ABCG2 (also abbreviated Bcrp). Rivaroxaban's affinity for influx transporter proteins is unknown.

Rivaroxaban is a low-clearance drug, with a systemic clearance of approximately 10 L/hr in healthy volunteers following intravenous administration. The terminal elimination half-life of rivaroxaban is 5 to 9 hours in healthy subjects aged 20 to 45 years.

Specific Populations

The effects of level of renal impairment, age, body weight, and level of hepatic impairment on the pharmacokinetics of rivaroxaban are summarized in Figure 3.

Figure 3: Effect of Specific Populations on the Pharmacokinetics of Rivaroxaban



* ESRD subjects maintained with chronic and stable hemodialysis; reported PK findings are following single dose of rivaroxaban post hemodialysis.
† Creatinine clearance 15 to 29 mL/min.
‡ Creatinine clearance 30 to 49 mL/min.
§ Creatinine clearance 50 to 79 mL/min.

Gender

Gender did not influence the pharmacokinetics or pharmacodynamics of XARELTO.

Race

Healthy Japanese subjects were found to have 20 to 40% on average higher exposures compared to other ethnicities including Chinese. However, these differences in exposure are reduced when values are corrected for body weight.

Elderly

The terminal elimination half-life is 11 to 13 hours in the elderly subjects aged 60 to 76 years *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Renal Impairment

The safety and pharmacokinetics of single-dose XARELTO (10 mg) were evaluated in a study in healthy subjects [CrCl ≥80 mL/min (n=8)] and in subjects with varying degrees of renal impairment (see Figure 3). Compared to healthy subjects with normal creatinine clearance, rivaroxaban exposure increased in subjects with renal impairment. Increases in pharmacodynamic effects were also observed *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Hemodialysis in ESRD subjects: Systemic exposure to rivaroxaban administered as a single 15 mg dose in ESRD subjects dosed 3 hours after the completion of a 4-hour hemodialysis session (post-dialysis) is 56% higher when compared to subjects with normal renal function (see Table 10). The systemic exposure to rivaroxaban administered 2 hours prior to a 4-hour hemodialysis session with a dialysate flow rate of 600 mL/min and a blood flow rate in the range of 320 to 400 mL/min is 47% higher compared to those with normal renal function. The extent of the increase is similar to the increase in patients with CrCl 15 to 50 mL/min taking XARELTO 15 mg. Hemodialysis had no significant impact on rivaroxaban exposure. Protein binding was similar (86% to 89%) in healthy controls and ESRD subjects in this study.

Hepatic Impairment

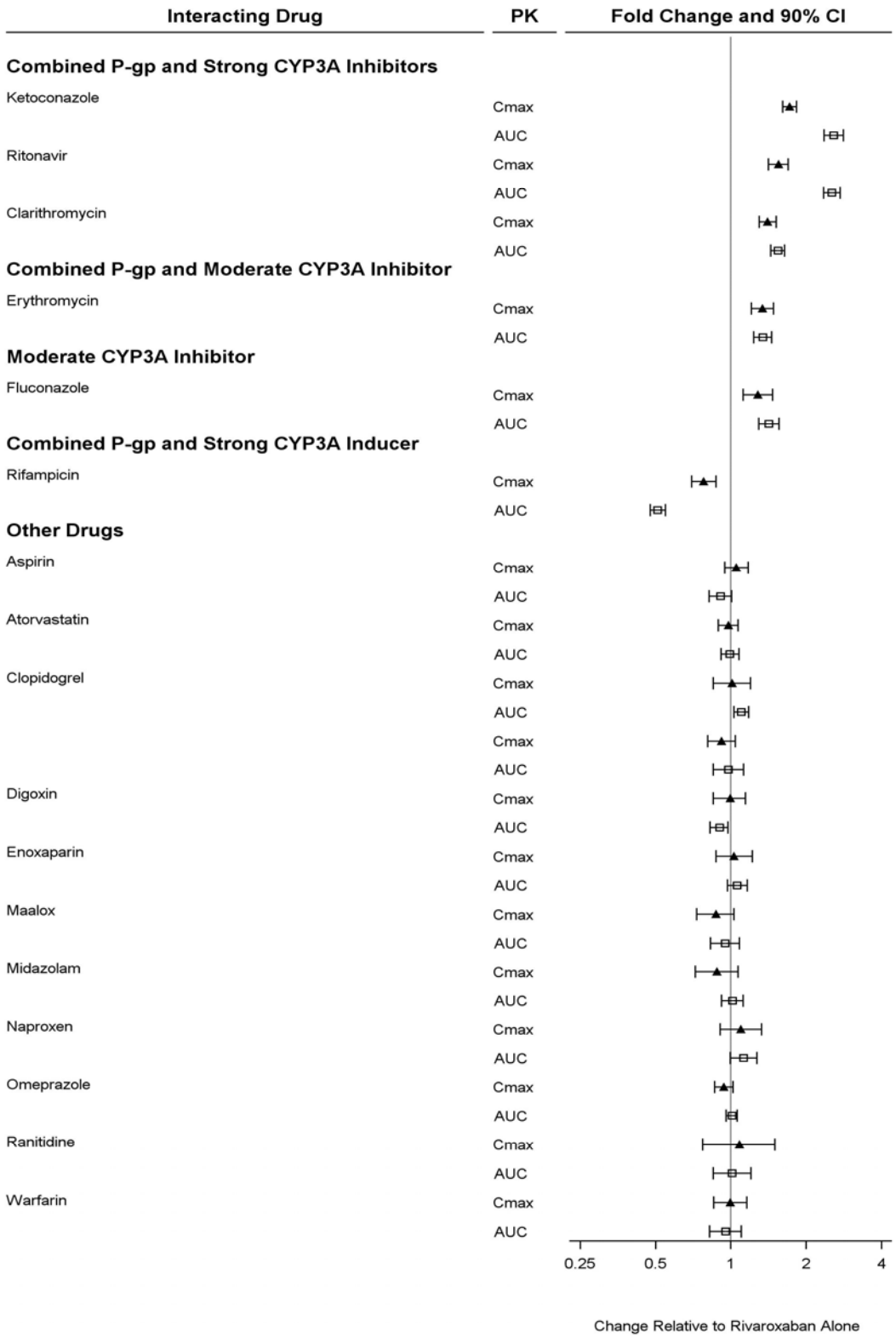
The safety and pharmacokinetics of single-dose XARELTO (10 mg) were evaluated in a study in healthy subjects (n=16) and subjects with varying degrees of hepatic impairment (see Figure 3). No patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) were studied. Compared to healthy subjects with normal liver function, significant increases in rivaroxaban exposure were observed in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) (see Figure 3). Increases in pharmacodynamic effects were also observed *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Drug Interactions

In vitro studies indicate that rivaroxaban neither inhibits the major cytochrome P450 enzymes CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2J2, and 3A nor induces CYP1A2, 2B6, 2C19, or 3A. *In vitro* data also indicates a low rivaroxaban inhibitory potential for P-gp and ABCG2 transporters.

The effects of coadministered drugs on the pharmacokinetics of rivaroxaban exposure are summarized in Figure 4 *[see Drug Interactions (7)]*.

Figure 4: Effect of Coadministered Drugs on the Pharmacokinetics of Rivaroxaban



Anticoagulants

In a drug interaction study, single doses of enoxaparin (40 mg subcutaneous) and XARELTO (10 mg) given concomitantly resulted in an additive effect on anti-factor Xa activity. In another study, single doses of warfarin

(15 mg) and XARELTO (5 mg) resulted in an additive effect on factor Xa inhibition and PT. Neither enoxaparin nor warfarin affected the pharmacokinetics of rivaroxaban (see Figure 4).

NSAIDs/Aspirin

In ROCKET AF, concomitant aspirin use (almost exclusively at a dose of 100 mg or less) during the double-blind phase was identified as an independent risk factor for major bleeding. NSAIDs are known to increase bleeding, and bleeding risk may be increased when NSAIDs are used concomitantly with XARELTO. Neither naproxen nor aspirin affected the pharmacokinetics of rivaroxaban (see Figure 4).

Clopidogrel

In two drug interaction studies where clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg daily maintenance dose) and XARELTO (15 mg single dose) were coadministered in healthy subjects, an increase in bleeding time to 45 minutes was observed in approximately 45% and 30% of subjects in these studies, respectively. The change in bleeding time was approximately twice the maximum increase seen with either drug alone. There was no change in the pharmacokinetics of either drug.

Drug-Disease Interactions with Drugs that Inhibit Cytochrome P450 3A Enzymes and Drug Transport Systems

In a pharmacokinetic trial, XARELTO was administered as a single dose in subjects with mild (CrCl = 50 to 79 mL/min) or moderate renal impairment (CrCl = 30 to 49 mL/min) receiving multiple doses of erythromycin (a combined P-gp and moderate CYP3A inhibitor). Compared to XARELTO administered alone in subjects with normal renal function (CrCl >80 mL/min), subjects with mild and moderate renal impairment concomitantly receiving erythromycin reported a 76% and 99% increase in AUC_{inf} and a 56% and 64% increase in C_{max}, respectively. Similar trends in pharmacodynamic effects were also observed.

12.6 QT/QTc Prolongation

In a thorough QT study in healthy men and women aged 50 years and older, no QTc prolonging effects were observed for XARELTO (15 mg and 45 mg, single-dose).

13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Rivaroxaban was not carcinogenic when administered by oral gavage to mice or rats for up to 2 years. The systemic exposures (AUCs) of unbound rivaroxaban in male and female mice at the highest dose tested (60 mg/kg/day) were 1- and 2-times, respectively, the human exposure of unbound drug at the human dose of 20 mg/day. Systemic exposures of unbound drug in male and female rats at the highest dose tested (60 mg/kg/day) were 2- and 4-times, respectively, the human exposure.

Rivaroxaban was not mutagenic in bacteria (Ames-Test) or clastogenic in V79 Chinese hamster lung cells *in vitro* or in the mouse micronucleus test *in vivo*.

No impairment of fertility was observed in male or female rats when given up to 200 mg/kg/day of rivaroxaban orally. This dose resulted in exposure levels, based on the unbound AUC, at least 13 times the exposure in humans given 20 mg rivaroxaban daily.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation

The evidence for the efficacy and safety of XARELTO was derived from Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for the prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) [NCT00403767], a multi-national, double-blind study comparing XARELTO (at a dose of 20 mg once daily with the evening meal in patients with CrCl >50 mL/min and 15 mg once daily with the evening meal in patients with CrCl 30 to 50 mL/min) to warfarin (titrated to INR 2.0 to 3.0) to reduce the risk of stroke and non-central nervous system (CNS) systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF). Patients had to have one or more of the following additional risk factors for stroke:

- a prior stroke (ischemic or unknown type), transient ischemic attack (TIA) or non-CNS systemic embolism, or
- 2 or more of the following risk factors:
  - age ≥75 years,
  - hypertension,
  - heart failure or left ventricular ejection fraction ≤35%, or
  - diabetes mellitus

ROCKET AF was a non-inferiority study designed to demonstrate that XARELTO preserved more than 50% of warfarin's effect on stroke and non-CNS systemic embolism as established by previous placebo-controlled studies of warfarin in atrial fibrillation.

A total of 14264 patients were randomized and followed on study treatment for a median of 590 days. The mean age was 71 years and the mean $CHADS_2$ score was 3.5. The population was 60% male, 83% Caucasian, 13% Asian and 1.3% Black. There was a history of stroke, TIA, or non-CNS systemic embolism in 55% of patients, and 38% of patients had not taken a vitamin K antagonist (VKA) within 6 weeks at time of screening. Concomitant diseases of patients in this study included hypertension 91%, diabetes 40%, congestive heart failure 63%, and prior myocardial infarction 17%. At baseline, 37% of patients were on aspirin (almost exclusively at a dose of 100 mg or less) and few patients were on clopidogrel. Patients were enrolled in Eastern Europe (39%); North America (19%); Asia, Australia, and New Zealand (15%); Western Europe (15%); and Latin America (13%). Patients randomized to warfarin had a mean percentage of time in the INR target range of 2.0 to 3.0 of 55%, lower during the first few months of the study.

In ROCKET AF, XARELTO was demonstrated non-inferior to warfarin for the primary composite endpoint of time to first occurrence of stroke (any type) or non-CNS systemic embolism [HR (95% CI): 0.88 (0.74, 1.03)],

but superiority to warfarin was not demonstrated. There is insufficient experience to determine how XARELTO and warfarin compare when warfarin therapy is well-controlled.

Table 11 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components.

Table 11: Primary Composite Endpoint Results in ROCKET AF Study (Intent-to-Treat Population)

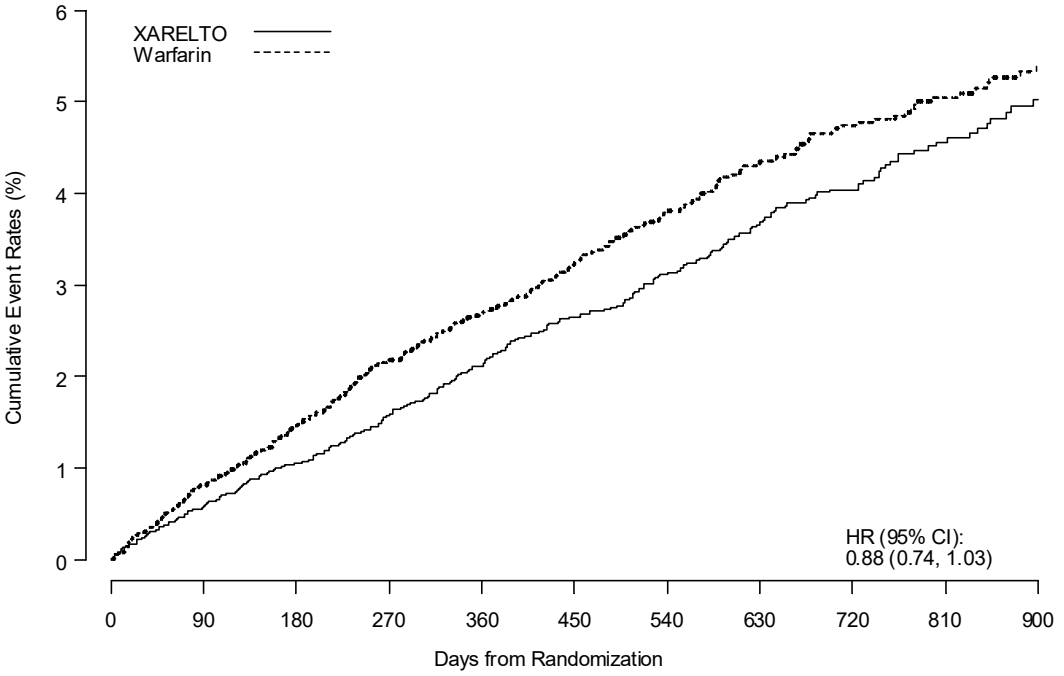
	XARELTO		Warfarin		XARELTO vs. Warfarin
Event	**N=7081 n (%)**	**Event Rate (per 100 Pt-yrs)**	**N=7090 n (%)**	**Event Rate (per 100 Pt-yrs)**	**Hazard Ratio (95% CI)**
Primary Composite Endpoint*	269 (3.8)	2.1	306 (4.3)	2.4	0.88 (0.74, 1.03)
Stroke	253 (3.6)	2.0	281 (4.0)	2.2	
Hemorrhagic Stroke†	33 (0.5)	0.3	57 (0.8)	0.4	
Ischemic Stroke	206 (2.9)	1.6	208 (2.9)	1.6	
Unknown Stroke Type	19 (0.3)	0.2	18 (0.3)	0.1	
Non-CNS Systemic Embolism	20 (0.3)	0.2	27 (0.4)	0.2	

* The primary endpoint was the time to first occurrence of stroke (any type) or non-CNS systemic embolism. Data are shown for all randomized patients followed to site notification that the study would end.

† Defined as primary hemorrhagic strokes confirmed by adjudication in all randomized patients followed up to site notification

Figure 5 is a plot of the time from randomization to the occurrence of the first primary endpoint event in the two treatment arms.

Figure 5: Time to First Occurrence of Stroke (any type) or Non-CNS Systemic Embolism by Treatment Group (Intent-to-Treat Population)

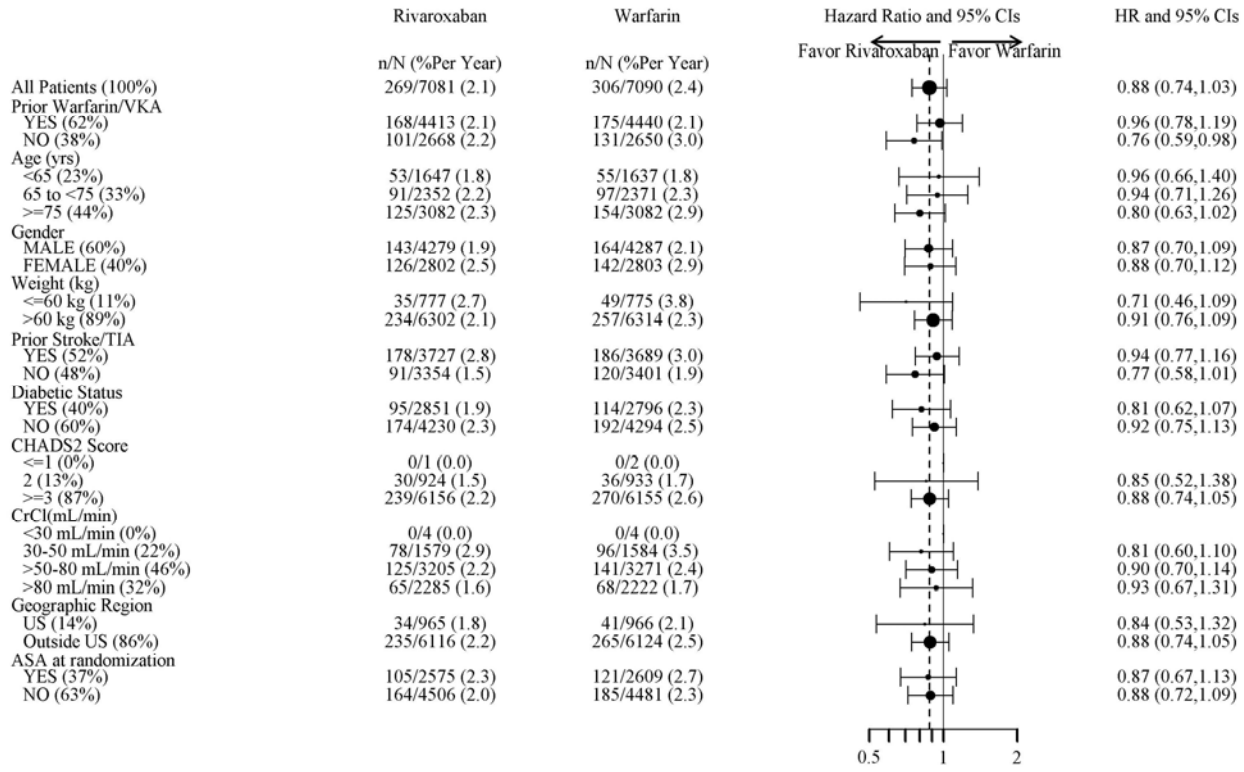


Number of Subjects at Risk:

XARELTO	7081	6927	6774	6620	6470	5580	4779	3820	2951	2058	1321
Warfarin	7090	6910	6755	6590	6440	5561	4756	3807	2944	2069	1319

Figure 6 shows the risk of stroke or non-CNS systemic embolism across major subgroups.

Figure 6: Risk of Stroke or Non-CNS Systemic Embolism by Baseline Characteristics in ROCKET AF* (Intent-to-Treat Population)



* Data are shown for all randomized patients followed to site notification that the study would end.
Note: The figure above presents effects in various subgroups all of which are baseline characteristics and all of which were pre-specified (diabetic status was not pre-specified in the subgroup, but was a criterion for the CHADS2 score). The 95% confidence limits that are shown do not take into account how many comparisons were made, nor do they reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

The efficacy of XARELTO was generally consistent across major subgroups.

The protocol for ROCKET AF did not stipulate anticoagulation after study drug discontinuation, but warfarin patients who completed the study were generally maintained on warfarin. XARELTO patients were generally switched to warfarin without a period of coadministration of warfarin and XARELTO, so that they were not adequately anticoagulated after stopping XARELTO until attaining a therapeutic INR. During the 28 days following the end of the study, there were 22 strokes in the 4637 patients taking XARELTO vs. 6 in the 4691 patients taking warfarin.

Few patients in ROCKET AF underwent electrical cardioversion for atrial fibrillation. The utility of XARELTO for preventing post-cardioversion stroke and systemic embolism is unknown.

14.2 Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) and/or Pulmonary Embolism (PE)

EINSTEIN Deep Vein Thrombosis and EINSTEIN Pulmonary Embolism Studies

XARELTO for the treatment of DVT and/or PE was studied in EINSTEIN DVT [NCT00440193] and EINSTEIN PE [NCT00439777], multi-national, open-label, non-inferiority studies comparing XARELTO (at an initial dose of 15 mg twice daily with food for the first three weeks, followed by XARELTO 20 mg once daily with food) to enoxaparin 1 mg/kg twice daily for at least five days with VKA and then continued with VKA only after the target INR (2.0-3.0) was reached. Patients who required thrombectomy, insertion of a caval filter, or use of a fibrinolytic agent and patients with creatinine clearance <30 mL/min, significant liver disease, or active bleeding were excluded from the studies. The intended treatment duration was 3, 6, or 12 months based on investigator's assessment prior to randomization.

A total of 8281 (3449 in EINSTEIN DVT and 4832 in EINSTEIN PE) patients were randomized and followed on study treatment for a mean of 208 days in the XARELTO group and 204 days in the enoxaparin/VKA group. The mean age was approximately 57 years. The population was 55% male, 70% Caucasian, 9% Asian and about 3% Black. About 73% and 92% of XARELTO-treated patients in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies, respectively, received initial parenteral anticoagulant treatment for a median duration of 2 days. Enoxaparin/VKA-treated patients in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies received initial parenteral anticoagulant treatment for a median duration of 8 days. Aspirin was taken as on treatment concomitant antithrombotic medication by approximately 12% of patients in both treatment groups. Patients randomized to VKA had an unadjusted mean percentage of time in the INR target range of 2.0 to 3.0 of 58% in EINSTEIN DVT study and 60% in EINSTEIN PE study, with the lower values occurring during the first month of the study.

In the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies, 49% of patients had an idiopathic DVT/PE at baseline. Other risk factors included previous episode of DVT/PE (19%), recent surgery or trauma (18%), immobilization (16%), use of estrogen-containing drug (8%), known thrombophilic conditions (6%), or active cancer (5%).

In the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies, XARELTO was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary composite endpoint of time to first occurrence of recurrent DVT or non-fatal or fatal PE [EINSTEIN DVT HR (95% CI): 0.68 (0.44, 1.04); EINSTEIN PE HR (95% CI): 1.12 (0.75, 1.68)]. In each study the conclusion of non-inferiority was based on the upper limit of the 95% confidence interval for the hazard ratio being less than 2.0.

Table 12 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components for EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies.

Table 12: Primary Composite Endpoint Results* in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies – Intent-to-Treat Population

Event	XARELTO 20 mg†	Enoxaparin/VKA†	XARELTO vs. Enoxaparin/VKA Hazard Ratio (95% CI)
EINSTEIN DVT Study	**N=1731 n (%)**	**N=1718 n (%)**	

Primary Composite Endpoint	36 (2.1)	51 (3.0)	0.68 (0.44, 1.04)
Death (PE)	1 (<0.1)	0	
Death (PE cannot be excluded)	3 (0.2)	6 (0.3)	
Symptomatic PE and DVT	1 (<0.1)	0	
Symptomatic recurrent PE only	20 (1.2)	18 (1.0)	
Symptomatic recurrent DVT only	14 (0.8)	28 (1.6)	
EINSTEIN PE Study	**N=2419 n (%)**	**N=2413 n (%)**	
Primary Composite Endpoint	50 (2.1)	44 (1.8)	1.12 (0.75, 1.68)
Death (PE)	3 (0.1)	1 (<0.1)	
Death (PE cannot be excluded)	8 (0.3)	6 (0.2)	
Symptomatic PE and DVT	0	2 (<0.1)	
Symptomatic recurrent PE only	23 (1.0)	20 (0.8)	
Symptomatic recurrent DVT only	18 (0.7)	17 (0.7)	

* For the primary efficacy analysis, all confirmed events were considered from randomization up to the end of intended treatment duration (3, 6 or 12 months) irrespective of the actual treatment duration. If the same patient had several events, the patient may have been counted for several components.

† Treatment schedule in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies: XARELTO 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily; enoxaparin/VKA [enoxaparin: 1 mg/kg twice daily, VKA: individually titrated doses to achieve a target INR of 2.5 (range: 2.0-3.0)]

Figures 7 and 8 are plots of the time from randomization to the occurrence of the first primary efficacy endpoint event in the two treatment groups in EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies, respectively.

Figure 7: Time to First Occurrence of the Composite of Recurrent DVT or Non-fatal or Fatal PE by Treatment Group (Intent-to-Treat Population) – EINSTEIN DVT Study

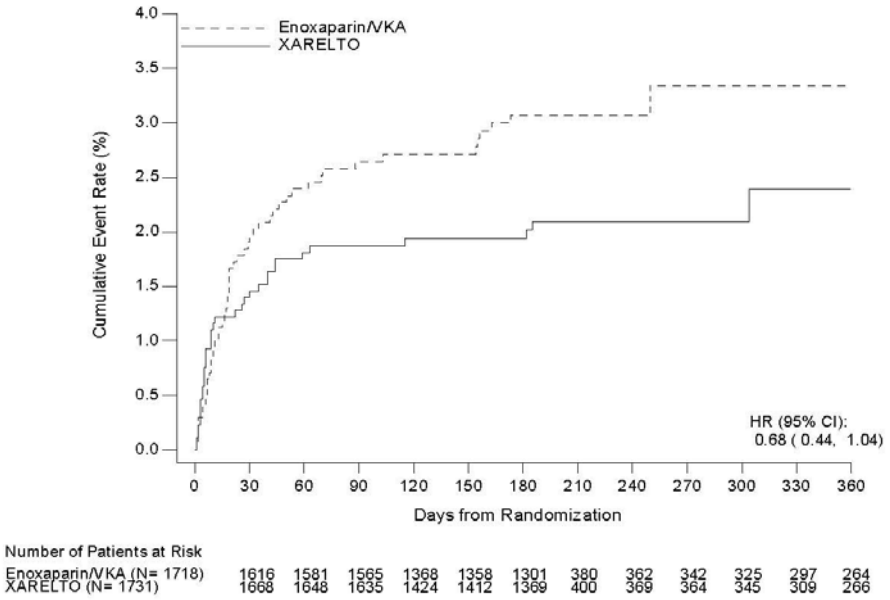
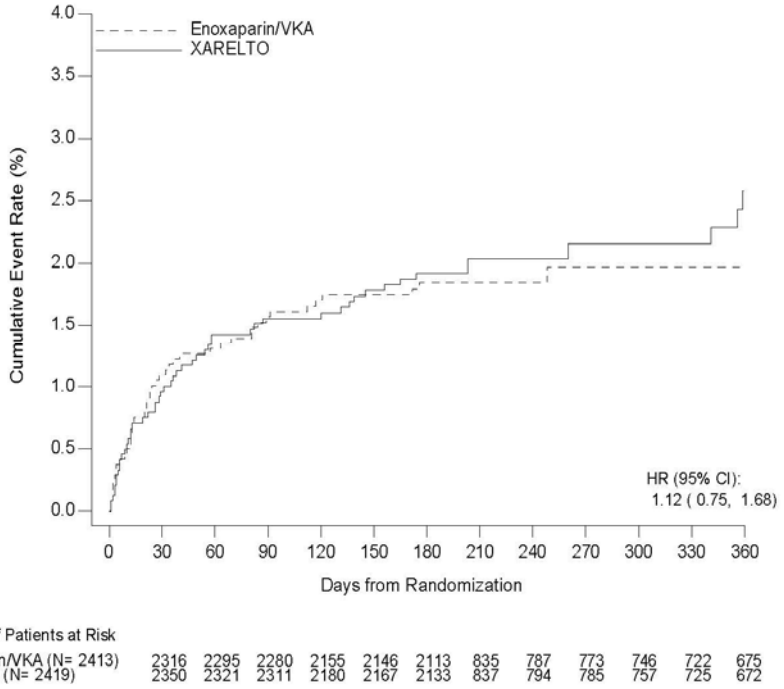


Figure 8: Time to First Occurrence of the Composite of Recurrent DVT or Non-fatal or Fatal PE by Treatment Group (Intent-to-Treat Population) – EINSTEIN PE Study



14.3 Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and/or PE

EINSTEIN CHOICE Study

XARELTO for reduction in the risk of recurrence of DVT and of PE was evaluated in the EINSTEIN CHOICE study [NCT02064439], a multi-national, double-blind, superiority study comparing XARELTO (10 or 20 mg once daily with food) to 100 mg acetylsalicylic acid (aspirin) once daily in patients who had completed 6 to 12 months of anticoagulant treatment for DVT and/or PE following the acute event. The intended treatment duration in the study was up to 12 months. Patients with an indication for continued therapeutic-dose anticoagulation were excluded.

Because the benefit-risk assessment favored the 10 mg dose versus aspirin compared to the 20 mg dose versus aspirin, only the data concerning the 10 mg dose is discussed below.

A total of 2275 patients were randomized and followed on study treatment for a mean of 290 days for the XARELTO and aspirin treatment groups. The mean age was approximately 59 years. The population was 56% male, 70% Caucasian, 14% Asian and 3% Black. In the EINSTEIN CHOICE study, 51% of patients had DVT only, 33% had PE only, and 16% had PE and DVT combined. Other risk factors included idiopathic VTE (43%), previous episode of DVT/PE (17%), recent surgery or trauma (12%), prolonged immobilization (10%), use of

estrogen containing drugs (5%), known thrombophilic conditions (6%), Factor V Leiden gene mutation (4%), or active cancer (3%).

In the EINSTEIN CHOICE study, XARELTO 10 mg was demonstrated to be superior to aspirin 100 mg for the primary composite endpoint of time to first occurrence of recurrent DVT or non-fatal or fatal PE.

Table 13 displays the overall results for the primary composite endpoint and its components.

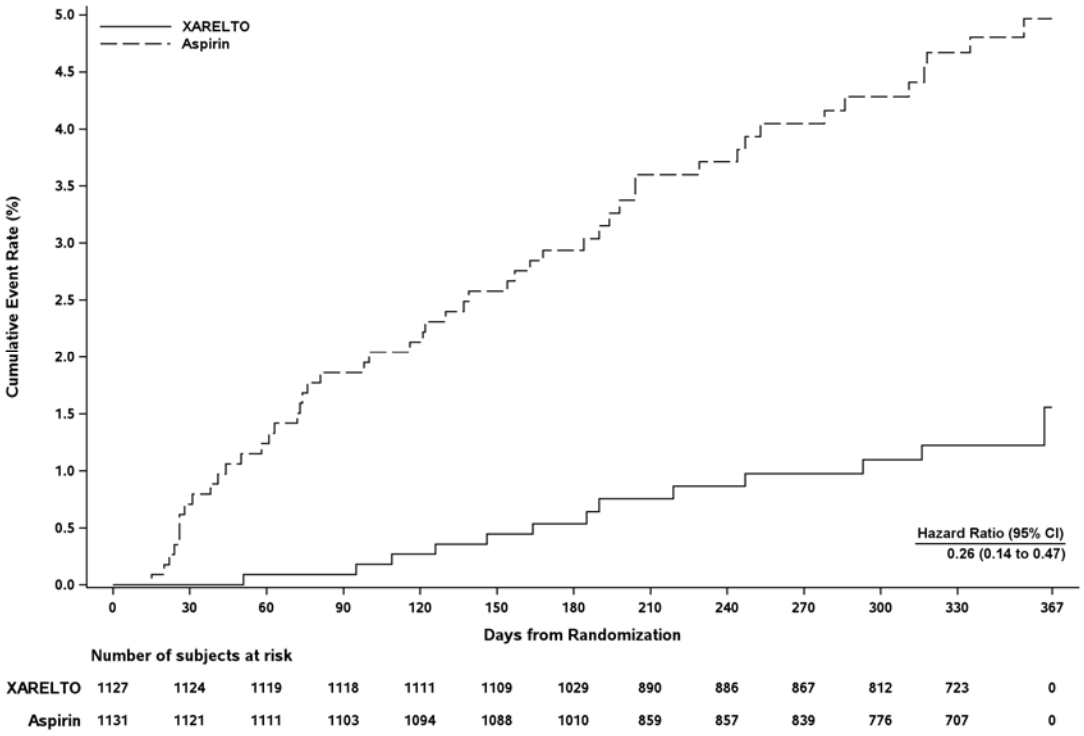
Table 13: Primary Composite Endpoint and its Components Results* in EINSTEIN CHOICE Study – Full Analysis Set

Event	XARELTO 10 mg N=1,127 n (%)	Acetylsalicylic Acid (Aspirin) 100 mg N=1,131 n (%)	XARELTO 10 mg vs. Aspirin 100 mg Hazard Ratio (95% CI)
Primary Composite Endpoint	13 (1.2)	50 (4.4)	0.26 (0.14, 0.47) p<0.0001
Symptomatic recurrent DVT	8 (0.7)	29 (2.6)	
Symptomatic recurrent PE	5 (0.4)	19 (1.7)	
Death (PE)	0	1 (<0.1)	
Death (PE cannot be excluded)	0	1 (<0.1)	

* For the primary efficacy analysis, all confirmed events were considered from randomization up to the end of intended treatment duration (12 months) irrespective of the actual treatment duration. The individual component of the primary endpoint represents the first occurrence of the event.

Figure 9 is a plot of the time from randomization to the occurrence of the first primary efficacy endpoint event in the two treatment groups.

Figure 9: Time to First Occurrence of the Composite of Recurrent DVT or Non-fatal or Fatal PE by Treatment Group (Full Analysis Set) – EINSTEIN CHOICE Study



14.4 Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis Following Hip or Knee Replacement Surgery

XARELTO was studied in 9011 patients (4487 XARELTO-treated, 4524 enoxaparin-treated patients) in the REgulation of Coagulation in ORthopedic Surgery to Prevent DVT and PE, Controlled, Double-blind, Randomized Study of BAY 59-7939 in the Extended Prevention of VTE in Patients Undergoing Elective Total Hip or Knee Replacement (RECORD 1, 2, and 3) [NCT00329628, NCT00332020, NCT00361894] studies.

The two randomized, double-blind, clinical studies (RECORD 1 and 2) in patients undergoing elective total hip replacement surgery compared XARELTO 10 mg once daily starting at least 6 to 8 hours (about 90% of patients dosed 6 to 10 hours) after wound closure versus enoxaparin 40 mg once daily started 12 hours preoperatively. In RECORD 1 and 2, a total of 6727 patients were randomized and 6579 received study drug. The mean age [± standard deviation (SD)] was 63 ± 12.2 (range 18 to 93) years with 49% of patients ≥65 years and 55% of patients were female. More than 82% of patients were White, 7% were Asian, and less than 2% were Black. The studies excluded patients undergoing staged bilateral total hip replacement, patients with severe renal impairment defined as an estimated creatinine clearance <30 mL/min, or patients with significant liver disease (hepatitis or cirrhosis). In RECORD 1, the mean exposure duration (± SD) to active XARELTO and enoxaparin was 33.3 ± 7.0 and 33.6 ± 8.3 days, respectively. In RECORD 2, the mean exposure duration to active XARELTO and enoxaparin was 33.5 ± 6.9 and 12.4 ± 2.9 days, respectively. After Day 13, oral placebo was continued in the enoxaparin

group for the remainder of the double-blind study duration. The efficacy data for RECORD 1 and 2 are provided in Table 14.

Table 14: Summary of Key Efficacy Analysis Results for Patients Undergoing Total Hip Replacement Surgery - Modified Intent-to-Treat Population

	RECORD 1			RECORD 2		
Treatment Dosage and Duration	**XARELTO 10 mg once daily**	**Enoxaparin 40 mg once daily**	**RRR*, p-value**	**XARELTO 10 mg once daily**	**Enoxaparin† 40 mg once daily**	**RRR*, p-value**
Number of Patients	**N=1513**	**N=1473**		**N=834**	**N=835**	
Total VTE	17 (1.1%)	57 (3.9%)	71% (95% CI: 50, 83), p<0.001	17 (2.0%)	70 (8.4%)	76% (95% CI: 59, 86), p<0.001
Components of Total VTE						
Proximal DVT	1 (0.1%)	31 (2.1%)		5 (0.6%)	40 (4.8%)	
Distal DVT	12 (0.8%)	26 (1.8%)		11 (1.3%)	43 (5.2%)	
Non-fatal PE	3 (0.2%)	1 (0.1%)		1 (0.1%)	4 (0.5%)	
Death (any cause)	4 (0.3%)	4 (0.3%)		2 (0.2%)	4 (0.5%)	
Number of Patients	**N=1600**	**N=1587**		**N=928**	**N=929**	
Major VTE‡	3 (0.2%)	33 (2.1%)	91% (95% CI: 71, 97), p<0.001	6 (0.7%)	45 (4.8%)	87% (95% CI: 69, 94), p<0.001
Number of Patients	**N=2103**	**N=2119**		**N=1178**	**N=1179**	
Symptomatic VTE	5 (0.2%)	11 (0.5%)		3 (0.3%)	15 (1.3%)	

* Relative Risk Reduction; CI = confidence interval
† Includes the placebo-controlled period of RECORD 2
‡ Proximal DVT, nonfatal PE or VTE-related death

One randomized, double-blind, clinical study (RECORD 3) in patients undergoing elective total knee replacement surgery compared XARELTO 10 mg once daily started at least 6 to 8 hours (about 90% of patients dosed 6 to 10 hours) after wound closure versus enoxaparin. In RECORD 3, the enoxaparin regimen was 40 mg once daily started 12 hours preoperatively. The mean age (± SD) of patients in the study was 68 ± 9.0 (range 28 to 91) years with 66% of patients ≥65 years. Sixty-eight percent (68%) of patients were female. Eighty-one percent (81%) of patients were White, less than 7% were Asian, and less than 2% were Black. The study excluded patients with severe renal impairment defined as an estimated creatinine clearance <30 mL/min or patients with significant liver disease (hepatitis or cirrhosis). The mean exposure duration (± SD) to active XARELTO and enoxaparin was 11.9 ± 2.3 and 12.5 ± 3.0 days, respectively. The efficacy data are provided in Table 15.

Table 15: Summary of Key Efficacy Analysis Results for Patients Undergoing Total Knee Replacement Surgery - Modified Intent-to-Treat Population

	RECORD 3		
Treatment Dosage and Duration	**XARELTO 10 mg once daily**	**Enoxaparin 40 mg once daily**	**RRR*, p-value**
Number of Patients	**N=813**	**N=871**	
Total VTE	79 (9.7%)	164 (18.8%)	48% (95% CI: 34, 60), p<0.001
Components of events contributing to Total VTE			
Proximal DVT	9 (1.1%)	19 (2.2%)	
Distal DVT	74 (9.1%)	154 (17.7%)	
Non-fatal PE	0	4 (0.5%)	
Death (any cause)	0	2 (0.2%)	
Number of Patients	**N=895**	**N=917**	
Major VTE†	9 (1.0%)	23 (2.5%)	60% (95% CI: 14, 81), p = 0.024
Number of Patients	**N=1206**	**N=1226**	
Symptomatic VTE	8 (0.7%)	24 (2.0%)	

* Relative Risk Reduction; CI = confidence interval

† Proximal DVT, nonfatal PE or VTE-related death

14.5 Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients at Risk for Thromboembolic Complications Not at High Risk of Bleeding

The efficacy and safety of XARELTO for prophylaxis of venous thromboembolism in acutely ill medical patients at risk for thromboembolic complications not at high risk of bleeding was evaluated in the MAGELLAN study (Multicenter, rAndomized, parallel Group Efficacy and safety study for the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medically iLL patients comparing rivaroxabaN with enoxaparin NCT00571649]). MAGELLAN was a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group efficacy and safety study comparing XARELTO to enoxaparin, in the prevention of VTE in hospitalized acutely ill medical patients during the in-hospital and post-hospital discharge period. Eligible patients included adults who were at least 40 years of age, hospitalized for an acute medical illness, at risk of VTE due to moderate or severe immobility, and had additional risk factors for VTE. The population at risk of VTE was required to have one or more of the following VTE risk factors, i.e. prolonged immobilization, age ≥75 years, history of cancer, history of VTE, history of heart failure, thrombophilia, acute infectious disease contributing to the hospitalization and BMI ≥35 kg/m^2). The causes for hospitalization included heart failure, active cancer, acute ischemic stroke, acute infectious and inflammatory disease and acute respiratory insufficiency. Patients were randomized to receive either XARELTO 10 mg once daily for 35 ±4 days starting in hospital and continuing post hospital discharge (n=4050) or enoxaparin 40 mg once daily for 10 ±4 days starting in hospital followed by placebo post-discharge (n=4051).

The major efficacy outcome in the MAGELLAN trial was a composite endpoint that included asymptomatic proximal deep venous thrombosis (DVT) in lower extremity, symptomatic proximal or distal DVT in the lower extremity, symptomatic non-fatal pulmonary embolism (PE), and death related to venous thromboembolism (VTE).

A total of 6024 patients were evaluable for the major efficacy outcome analysis (2967 on XARELTO 10 mg once daily and 3057 on enoxaparin/placebo). The mean age was 68.9 years, with 37.1% of the subject population ≥ 75 years. VTE risk factors included severe immobilization at study entry (99.9%), D-dimer > 2X ULN (43.7%), history of heart failure (35.6%), BMI ≥ 35 kg/m^2 (15.2%), chronic venous insufficiency (14.9%), acute infectious disease (13.9%), severe varicosis (12.5%), history of cancer (16.2%), history of VTE (4.5%), hormone replacement therapy (1.1%), and thrombophilia (0.3%), recent major surgery (0.8%) and recent serious trauma (0.2%). The population was 54.7% male, 68.2% White, 20.4% Asian, 1.9% Black and 5.3% Other. Admitting diagnoses for hospitalization were acute infectious diseases (43.8%) followed by congestive heart failure NYHA class III or IV (33.2%), acute respiratory insufficiency (26.4%), acute ischemic stroke (18.5%) and acute inflammatory diseases (3.4%).

Table 16 shows the overall results from the prespecified, modified intent-to-treat (mITT) analysis for the efficacy outcomes and their components. This analysis excludes approximately 25% of the patients mainly due to no ultrasonographic assessment (13.5%), inadequate assessment at day 35 (8.1%), or lack of intake of study medication (1.3%).

Table 16: Efficacy Results at Day 35 (modified Intent-to-Treat) and at Day 10 (per protocol) in the MAGELLAN Study

Events from Day 1 to Day 35, mITT analysis set	**XARELTO 10 mg N=2967 n (%)**	**Enoxaparin 40 mg/ placebo N=3057 n (%)**	**RR (95% CI)**
Primary Composite Endpoint at Day 35	131 (4.4%)	175 (5.7%)	0.77 (0.62, 0.96)
Symptomatic non-fatal PE	10 (0.3)	14 (0.5)	
Symptomatic DVT in lower extremity	13 (0.4)	15 (0.5)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	103 (3.5)	133 (4.4)	
VTE related death	19 (0.6)	30 (1.0)	
Events from Day 1 to Day 10, PP analysis set	**XARELTO 10 mg N=2938 n (%)**	**Enoxaparin 40 mg N=2993 n (%)**	**RR (95% CI)**
Primary Composite Endpoint at Day 10	78 (2.7)	82 (2.7)	0.97 (0.71, 1.31)
Symptomatic non-fatal PE	6 (0.2)	2 (<0.1)	
Symptomatic DVT in lower extremity	7 (0.2)	6 (0.2)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	71 (2.4)	71 (2.4)	
VTE related death	3 (0.1)	6 (0.2)	
mITT analysis set plus all-cause mortality	**N=3096 n (%)**	**N=3169 n (%)**	**RR (95% CI)**
Other Composite Endpoint at Day 35	266 (8.6)	293 (9.2)	0.93 (0.80, 1.09)
Symptomatic non-fatal PE	10 (0.3)	14 (0.4)	
Symptomatic DVT in lower extremity	13 (0.4)	15 (0.5)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	103 (3.3)	133 (4.2)	
All-cause mortality	159 (5.1)	153 (4.8)	

mITT: modified intent-to-treat; PP: per protocol; DVT: Deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; VTE: venous thromboembolism; CI: Confidence Interval; RR: Relative Risk

Patients with bronchiectasis/pulmonary cavitation, active cancer, dual antiplatelet therapy or active gastroduodenal ulcer or any bleeding in the previous three months (19.4%) all had an excess of bleeding with XARELTO compared with enoxaparin/placebo. Therefore, patients meeting these criteria were excluded from the following analyses presented below.

Table 17 provides the efficacy results for the subgroup of patients not at a high risk of bleeding.

Table 17: Efficacy Results at Day 35 (modified Intent-to-Treat) and at Day 10 (per protocol) in patients not at a high risk of bleeding in the MAGELLAN Study*

Events from Day 1 to Day 35, mITT analysis set	**XARELTO 10 mg N=2419 n (%)**	**Enoxaparin 40 mg/ placebo N=2506 n (%)**	**RR (95% CI)**
Primary Composite Endpoint at Day 35	94 (3.9)	143 (5.7)	0.68 (0.53, 0.88)
Symptomatic non-fatal PE	7 (0.3)	10 (0.4)	
Symptomatic DVT in lower extremity	9 (0.4)	10 (0.4)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	73 (3.0)	110 (4.4)	
VTE related death	15 (0.6)	26 (1.0)	
Events from Day 1 to Day 10, PP analysis set	**XARELTO 10 mg N=2385 n (%)**	**Enoxaparin 40 mg N=2433 n (%)**	**RR (95% CI)**
Primary Composite Endpoint at Day 10	58 (2.4)	72 (3.0)	0.82 (0.58, 1.15)
Symptomatic non-fatal PE	5 (0.2)	2 (<0.1)	
Symptomatic DVT in lower extremity	6 (0.3)	4 (0.2)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	52 (2.2)	62 (2.5)	
VTE related death	2 (<0.1)	6 (0.2)	
mITT analysis set plus all-cause mortality	**N=2504 n (%)**	**N=2583 n (%)**	**RR (95% CI)**
Other Composite Endpoint at Day 35	184 (7.3)	225 (8.7)	0.84 (0.70, 1.02)
Symptomatic non-fatal PE	7 (0.3)	10 (0.4)	
Symptomatic DVT in lower extremity	9 (0.4)	10 (0.4)	
Asymptomatic proximal DVT in lower extremity	73 (2.9)	110 (4.3)	
All-cause mortality	107 (4.3)	112 (4.3)	

* Patients at high risk of bleeding (i.e. bronchiectasis/pulmonary cavitation, active cancer, dual antiplatelet therapy or active gastroduodenal ulcer or any bleeding in the previous three months) were excluded.

mITT: modified intent-to-treat; PP: per protocol; DVT: Deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; VTE: venous thromboembolism; CI: Confidence Interval; RR: Relative Risk

14.6 Reduction of Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Chronic CAD or PAD

The evidence for the efficacy and safety of XARELTO for the reduction in the risk of stroke, myocardial infarction, or cardiovascular death in patients with coronary artery disease (CAD) or peripheral artery disease (PAD) was derived from the double-blind Cardiovascular OutcoMes for People using Anticoagulation StrategieS trial (COMPASS) [NCT10776424]. A total of 27,395 patients were evenly randomized to rivaroxaban 2.5 mg orally twice daily plus aspirin 100 mg once daily, rivaroxaban 5 mg orally twice daily alone, or aspirin 100 mg once daily alone. Because the 5 mg dose alone was not superior to aspirin alone, only the data concerning the 2.5 mg dose plus aspirin are discussed below.

Patients with established CAD or PAD were eligible. Patients with CAD who were younger than 65 years of age were also required to have documentation of atherosclerosis involving at least two vascular beds or to have at

least two additional cardiovascular risk factors (current smoking, diabetes mellitus, an estimated glomerular filtration rate [eGFR] <60 mL per minute, heart failure, or non-lacunar ischemic stroke ≥1 month earlier). Patients with PAD were either symptomatic with ankle brachial index <0.90 or had asymptomatic carotid artery stenosis ≥50%, a previous carotid revascularization procedure, or established ischemic disease of one or both lower extremities. Patients were excluded for use of dual antiplatelet, other non-aspirin antiplatelet, or oral anticoagulant therapies, ischemic, non-lacunar stroke within 1 month, hemorrhagic or lacunar stroke at any time, or eGFR <15 mL/min. *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

The mean age was 68 years and 21% of the subject population were ≥75 years. Of the included patients, 91% had CAD, 27% had PAD, and 18% had both CAD and PAD. Of the patients with CAD, 69% had prior MI, 60% had prior percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)/atherectomy/ percutaneous coronary intervention (PCI), and 26% had history of coronary artery bypass grafting (CABG) prior to study. Of the patients with PAD, 49% had intermittent claudication, 27% had peripheral artery bypass surgery or peripheral percutaneous transluminal angioplasty, 26% had asymptomatic carotid artery stenosis > 50%, and 4% had limb or foot amputation for arterial vascular disease.

The mean duration of follow-up was 23 months. Relative to aspirin alone, XARELTO plus aspirin reduced the rate of the primary composite outcome of stroke, myocardial infarction or cardiovascular death. The benefit was observed early with a constant treatment effect over the entire treatment period (see Table 18 and Figure 11).

A benefit-risk analysis of the data from COMPASS was performed by comparing the number of CV events (CV deaths, myocardial infarctions and non-hemorrhagic strokes) prevented to the number of fatal or life-threatening bleeding events (fatal bleeds + symptomatic non-fatal bleeds into a critical organ) in the XARELTO plus aspirin group versus the aspirin group. Compared to aspirin alone, during 10,000 patient-years of treatment, XARELTO plus aspirin would be expected to result in 70 fewer CV events and 12 additional life-threatening bleeds, indicating a favorable balance of benefits and risks.

The results in patients with PAD, CAD, and both CAD and PAD were consistent with the overall efficacy and safety results (see Figure 10).

Figure 10 shows the risk of primary efficacy outcome across major subgroups.

Figure 10: Risk of Primary Efficacy Outcome by Baseline Characteristics in COMPASS (Intent-to-Treat Population)

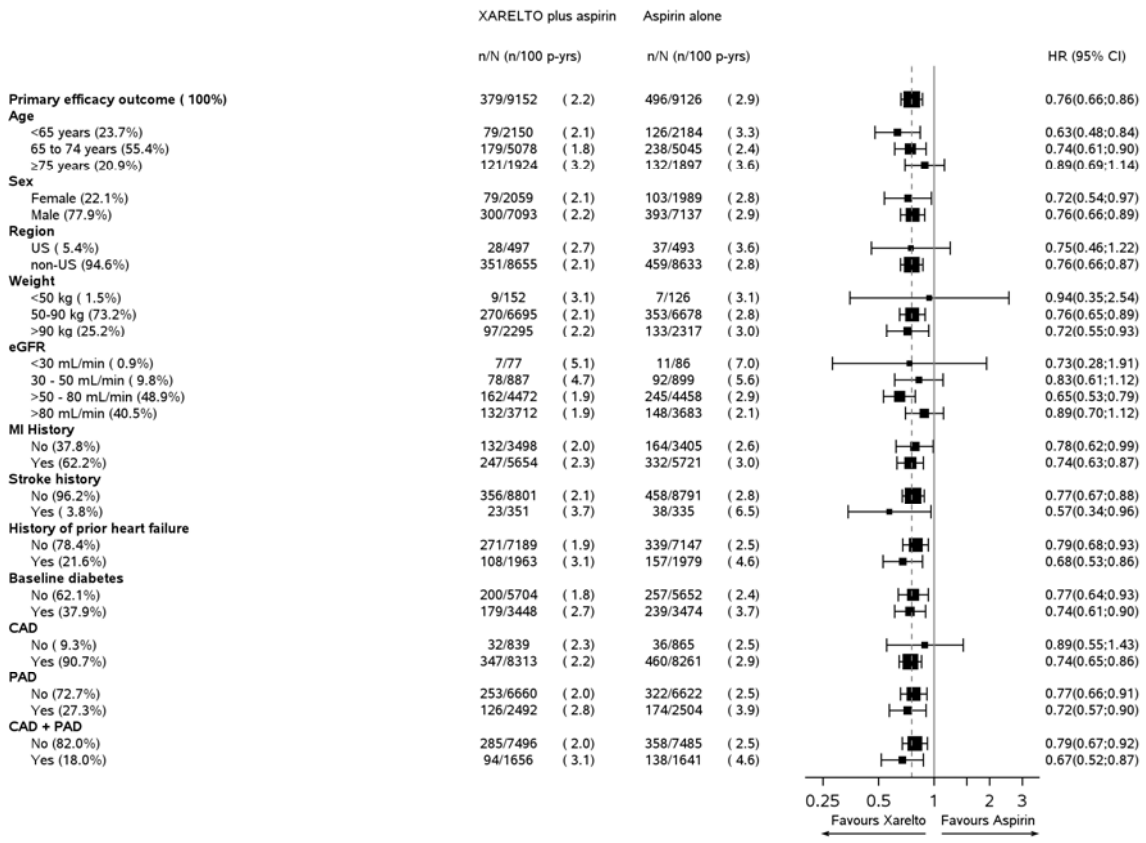


Table 18: Efficacy results from COMPASS study

Study Population	**Patients with CAD or PAD***				
	XARELTO plus aspirin† N=9152		**Aspirin alone† N=9126**		
Event	**n (%)**	**Event Rate (%/year)**	**n (%)**	**Event Rate (%/year)**	**Hazard Ratio (95% CI)‡**
Stroke, MI or CV death	379 (4.1)	2.2	496 (5.4)	2.9	0.76 (0.66, 0.86)
- Stroke	83 (0.9)	0.5	142 (1.6)	0.8	0.58 (0.44, 0.76)
- MI	178 (1.9)	1.0	205 (2.2)	1.2	0.86 (0.70, 1.05)
- CV death	160 (1.7)	0.9	203 (2.2)	1.2	0.78 (0.64, 0.96)
Coronary heart disease death, MI, ischemic stroke, acute limb ischemia	329 (3.6)	1.9	450 (4.9)	2.6	0.72 (0.63, 0.83)
- Coronary heart disease death§	86 (0.9)	0.5	117 (1.3)	0. 7	0.73 (0.55, 0.96)
- Ischemic stroke	64 (0.7)	0.4	125 (1.4)	0.7	0.51 (0.38, 0.69)
- Acute limb ischemia#	22 (0.2)	0.1	40 (0.4)	0.2	0.55 (0.32, 0.92)
CV death¶, MI, ischemic stroke, acute limb ischemia	389 (4.3)	2.2	516 (5.7)	3.00	0.74 (0.65, 0.85)
All-cause mortality	313 (3.4)	1. 8	378 (4.1)	2.2	0.82 (0.71, 0.96)
Lower extremity amputations for CV reasons	15 (0.2)	<0.1	31 (0.3)	0.2	0.48 (0.26, 0.89)
Patients with PAD					
Acute limb ischemia	19 (0.8)	0.4	34 (1.4)	0.8	0.56 (0.32, 0.99)

* intention to treat analysis set, primary analyses.

† Treatment schedule: XARELTO 2.5 mg twice daily plus aspirin 100 mg once daily, or aspirin 100 mg once daily.

‡ vs. aspirin 100 mg

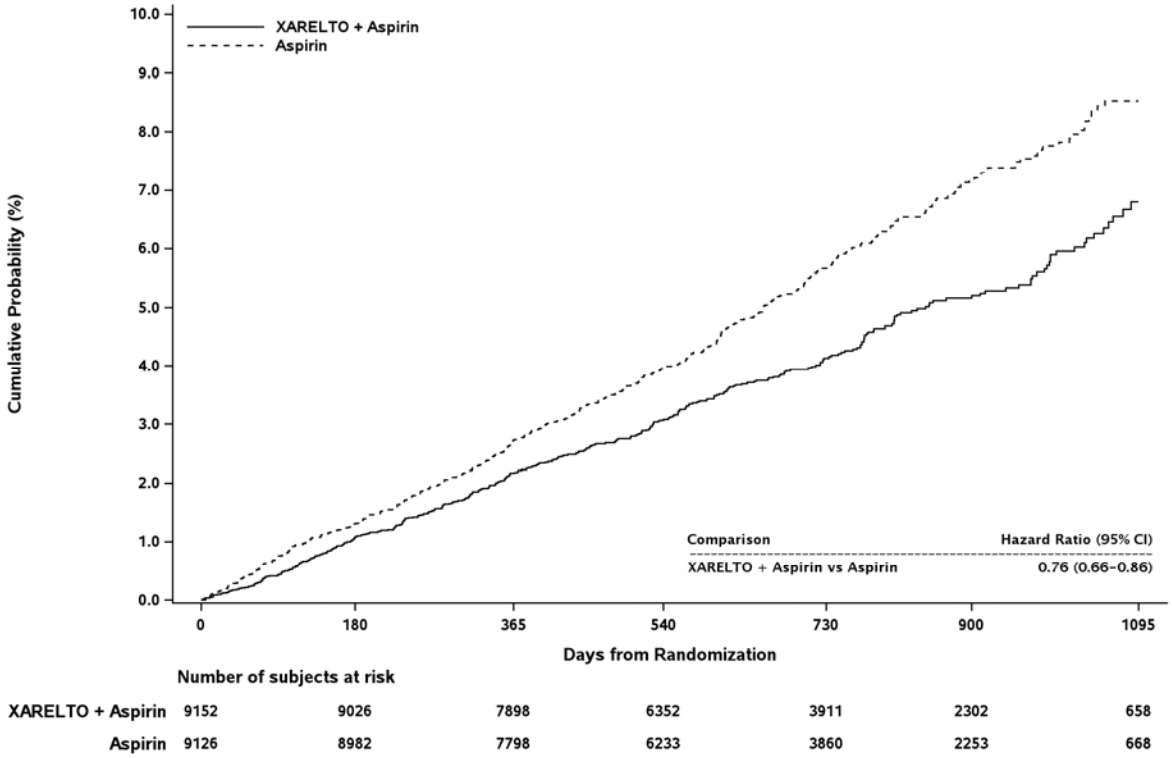
§ Coronary heart disease death: death due to acute MI, sudden cardiac death, or CV procedure.

¶ CV death includes CHD death, or death due to other CV causes or unknown death.

Acute limb ischemia is defined as limb-threatening ischemia leading to an acute vascular intervention (i.e., pharmacologic, peripheral arterial surgery/reconstruction, peripheral angioplasty/stent, or amputation).

CHD: coronary heart disease, CI: confidence interval; CV: cardiovascular; MI: myocardial infarction

Figure 11: Time to first occurrence of primary efficacy outcome (stroke, myocardial infarction, cardiovascular death) in COMPASS



CI: confidence interval

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

XARELTO (rivaroxaban) Tablets are available in the strengths and packages listed below:

- 2.5 mg tablets are round, light yellow, and film-coated with a triangle pointing down above a “2.5” marked on one side and “Xa” on the other side. The tablets are supplied in the packages listed:

  NDC 50458-577-60 Bottle containing 60 tablets

  NDC 50458-577-18 Bottle containing 180 tablets

  NDC 50458-577-10 Blister package containing 100 tablets (10 blister cards containing 10 tablets each)

- 10 mg tablets are round, light red, biconvex film-coated tablets marked with a triangle pointing down above a “10” on one side, and “Xa” on the other side. The tablets are supplied in the packages listed:

  NDC 50458-580-30 Bottle containing 30 tablets

NDC 50458-580-90 Bottle containing 90 tablets

NDC 50458-580-10 Blister package containing 100 tablets (10 blister cards containing 10 tablets each)

- 15 mg tablets are round, red, biconvex film-coated tablets with a triangle pointing down above a "15" marked on one side and "Xa" on the other side. The tablets are supplied in the packages listed:

NDC 50458-578-30 Bottle containing 30 tablets

NDC 50458-578-90 Bottle containing 90 tablets

NDC 50458-578-10 Blister package containing 100 tablets (10 blister cards containing 10 tablets each)

- 20 mg tablets are triangle-shaped, dark red film-coated tablets with a triangle pointing down above a "20" marked on one side and "Xa" on the other side. The tablets are supplied in the packages listed:

NDC 50458-579-30 Bottle containing 30 tablets

NDC 50458-579-90 Bottle containing 90 tablets

NDC 50458-579-89 Bulk bottle containing 1000 tablets

NDC 50458-579-10 Blister package containing 100 tablets (10 blister cards containing 10 tablets each)

- Starter Pack for treatment of deep vein thrombosis and treatment of pulmonary embolism:

NDC 50458-584-51 30-day starter blister pack containing 51 tablets: 42 tablets of 15 mg and 9 tablets of 20 mg

Store at 25°C (77°F) or room temperature; excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Keep out of the reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Instructions for Patient Use

- Advise patients to take XARELTO only as directed.
- Remind patients to not discontinue XARELTO without first talking to their healthcare professional.
- Advise patients with atrial fibrillation to take XARELTO once daily with the evening meal.
- Advise patients for initial treatment of DVT and/or PE to take XARELTO 15 mg or 20 mg tablets with food at approximately the same time every day *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

- Advise patients who are at a continued risk of recurrent DVT and/or PE after at least 6 months of initial treatment, to take XARELTO 10 mg once daily with or without food *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

- Advise patients who cannot swallow the tablet whole to crush XARELTO and combine with a small amount of applesauce followed by food *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

- For patients requiring an NG tube or gastric feeding tube, instruct the patient or caregiver to crush the XARELTO tablet and mix it with a small amount of water before administering via the tube *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

- If a dose is missed, advise the patient to take XARELTO as soon as possible on the same day and continue on the following day with their recommended daily dose regimen.

Bleeding Risks

- Advise patients to report any unusual bleeding or bruising to their physician. Inform patients that it might take them longer than usual to stop bleeding, and that they may bruise and/or bleed more easily when they are treated with XARELTO *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

- If patients have had neuraxial anesthesia or spinal puncture, and particularly, if they are taking concomitant NSAIDs or platelet inhibitors, advise patients to watch for signs and symptoms of spinal or epidural hematoma, such as back pain, tingling, numbness (especially in the lower limbs), muscle weakness, and stool or urine incontinence. If any of these symptoms occur, advise the patient to contact his or her physician immediately *[see Boxed Warning]*.

Invasive or Surgical Procedures

Instruct patients to inform their healthcare professional that they are taking XARELTO before any invasive procedure (including dental procedures) is scheduled.

Concomitant Medication and Herbals

Advise patients to inform their physicians and dentists if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs or herbals, so their healthcare professionals can evaluate potential interactions *[see Drug Interactions (7)]*.

Pregnancy and Pregnancy-Related Hemorrhage

- Advise patients to inform their physician immediately if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with XARELTO *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

- Advise pregnant women receiving XARELTO to immediately report to their physician any bleeding or symptoms of blood loss *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Lactation

Advise patients to discuss with their physician the benefits and risks of XARELTO for the mother and for the child if they are nursing or intend to nurse during anticoagulant treatment *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Females and Males of Reproductive Potential

Advise patients who can become pregnant to discuss pregnancy planning with their physician *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Product of Germany

Finished Product Manufactured by:
Janssen Ortho LLC
Gurabo, PR 00778

or
Bayer AG
51368 Leverkusen, Germany

Manufactured for:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

Licensed from:
Bayer HealthCare AG
51368 Leverkusen, Germany

© 2011 Janssen Pharmaceutical Companies

MEDICATION GUIDE

XARELTO® (zah-REL-toe)
(rivaroxaban)
tablets

What is the most important information I should know about XARELTO?

XARELTO may cause serious side effects, including:

- **Increased risk of blood clots if you stop taking XARELTO.** People with atrial fibrillation (a type of irregular heart beat) that is not caused by a heart valve problem (non-valvular) are at an increased risk of forming a blood clot in the heart, which can travel to the brain, causing a stroke, or to other parts of the body. XARELTO lowers your chance of having a stroke by helping to prevent clots from forming. If you stop taking XARELTO, you may have increased risk of forming a clot in your blood.

  Do not stop taking XARELTO without talking to the doctor who prescribes it for you. Stopping XARELTO increases your risk of having a stroke. If you have to stop taking XARELTO, your doctor may prescribe another blood thinner medicine to prevent a blood clot from forming.
- **Increased risk of bleeding.** XARELTO can cause bleeding which can be serious and may lead to death. This is because XARELTO is a blood thinner medicine (anticoagulant) that lowers blood clotting. During treatment with XARELTO you are likely to bruise more easily, and it may take longer for bleeding to stop. You may have a higher risk of bleeding if you take XARELTO and have certain other medical problems.

  You may have a higher risk of bleeding if you take XARELTO and take other medicines that increase your risk of bleeding, including:
  - aspirin or aspirin containing products
  - long-term (chronic) use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
  - warfarin sodium (Coumadin®, Jantoven®)
  - any medicine that contains heparin
  - clopidogrel (Plavix®)
  - selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)
  - other medicines to prevent or treat blood clots

  Tell your doctor if you take any of these medicines. Ask your doctor or pharmacist if you are not sure if your medicine is one listed above.

  Call your doctor or get medical help right away if you develop any of these signs or symptoms of bleeding:
  - unexpected bleeding or bleeding that lasts a long time, such as:
    - nose bleeds that happen often
    - unusual bleeding from the gums
    - menstrual bleeding that is heavier than normal or vaginal bleeding
  - bleeding that is severe or you cannot control
  - red, pink or brown urine
  - bright red or black stools (looks like tar)
  - cough up blood or blood clots
  - vomit blood or your vomit looks like “coffee grounds”
  - headaches, feeling dizzy or weak
  - pain, swelling, or new drainage at wound sites
- **Spinal or epidural blood clots (hematoma).** People who take a blood thinner medicine (anticoagulant) like XARELTO, and have medicine injected into their spinal and epidural area, or have a spinal puncture have a risk of forming a blood clot that can cause long-term or permanent loss of the ability to move (paralysis). Your risk of developing a spinal or epidural blood clot is higher if:

- a thin tube called an epidural catheter is placed in your back to give you certain medicine
- you take NSAIDs or a medicine to prevent blood from clotting
- you have a history of difficult or repeated epidural or spinal punctures
- you have a history of problems with your spine or have had surgery on your spine

If you take XARELTO and receive spinal anesthesia or have a spinal puncture, your doctor should watch you closely for symptoms of spinal or epidural blood clots. Tell your doctor right away if you have back pain, tingling, numbness, muscle weakness (especially in your legs and feet), loss of control of the bowels or bladder (incontinence).

XARELTO is not for use in people with artificial heart valves.

XARELTO is not for use in people with antiphospholipid syndrome (APS), especially with positive triple antibody testing, who have a history of blood clots.

What is XARELTO?

XARELTO is a prescription medicine used to:

- reduce the risk of stroke and blood clots in people who have a medical condition called atrial fibrillation that is not caused by a heart valve problem. With atrial fibrillation, part of the heart does not beat the way it should. This can lead to the formation of blood clots, which can travel to the brain, causing a stroke, or to other parts of the body.
- treat blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis or DVT) or lungs (pulmonary embolism or PE)
- reduce the risk of blood clots happening again in people who continue to be at risk for DVT or PE after receiving treatment for blood clots for at least 6 months.
- help prevent a blood clot in the legs and lungs of people who have just had hip or knee replacement surgery.
- help prevent blood clots in certain people hospitalized for an acute illness and after discharge who are at risk of getting blood clots because of the loss of or decreased ability to move around (mobility) and other risks for getting blood clots and who do not have a high risk of bleeding.

XARELTO is used with low dose aspirin to:

- reduce the risk of serious heart problems, heart attack and stroke in people with coronary artery disease (a condition where the blood supply to the heart is reduced or blocked) or peripheral artery disease (a condition where the blood flow to the legs is reduced).

It is not known if XARELTO is safe and effective in children.

Do not take XARELTO if you:

- currently have certain types of abnormal bleeding. Talk to your doctor before taking XARELTO if you currently have unusual bleeding.
- are allergic to rivaroxaban or any of the ingredients in XARELTO. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in XARELTO.

Before taking XARELTO, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have or ever had bleeding problems
- have liver or kidney problems
- have antiphospholipid syndrome (APS)
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if XARELTO will harm your unborn baby.
  - Tell your doctor right away if you become pregnant during treatment with XARELTO. Taking XARELTO while you are pregnant may increase the risk of bleeding in you or in your unborn baby.
  - If you take XARELTO during pregnancy tell your doctor right away if you have any signs or symptoms of bleeding or blood loss. See **"What is the most important information I should know about XARELTO?" for signs and symptoms of bleeding.**

- are breastfeeding or plan to breastfeed. XARELTO can pass into your breast milk. Talk to your doctor about the best way to feed your baby during treatment with XARELTO.

Tell all of your doctors and dentists that you are taking XARELTO. They should talk to the doctor who prescribed XARELTO for you before you have any surgery, medical or dental procedure.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Some of your other medicines may affect the way XARELTO works, causing side effects. Certain medicines may increase your risk of bleeding. See **"What is the most important information I should know about XARELTO?"**

Especially tell your doctor if you take:

- ketoconazole
- erythromycin
- phenytoin
- St. John's wort
- ritonavir
- carbamazepine
- rifampin

How should I take XARELTO?

- Take XARELTO exactly as prescribed by your doctor.
- **Do not change your dose or stop taking XARELTO unless your doctor tells you to.** Your doctor may change your dose if needed.
- Your doctor will decide how long you should take XARELTO.
- XARELTO may need to be stopped for one or more days before any surgery or medical or dental procedure. Your doctor will tell you when to stop taking XARELTO and when to start taking XARELTO again after your surgery or procedure.
- If you need to stop taking XARELTO for any reason, talk to the doctor who prescribed XARELTO to you to find out when you should stop taking it. Do not stop taking XARELTO without first talking to the doctor who prescribes it to you.
- If you have difficulty swallowing XARELTO tablets whole, talk to your doctor about other ways to take XARELTO.
- Do not run out of XARELTO. Refill your prescription of XARELTO before you run out. When leaving the hospital following a hip or knee replacement, be sure that you will have XARELTO available to avoid missing any doses.
- If you take too much XARELTO, go to the nearest hospital emergency room or call your doctor right away.

If you take XARELTO for:

- **Atrial fibrillation that is not caused by a heart valve problem:**
  - Take XARELTO **1 time a day with your evening meal.**
  - If you miss a dose of XARELTO, take it as soon as you remember on the same day. Take your next dose at your regularly scheduled time.
- **Blood clots in the veins of your legs or lungs:**
  - Take XARELTO **1 or 2 times a day** as prescribed by your doctor.
  - For the **10 mg dose**, take XARELTO **with or without food.**
  - For the **15 mg and 20 mg doses**, take XARELTO **with food at the same time each day.**
  - If you miss a dose:
    - **If you take the 15 mg dose of XARELTO 2 times a day (a total of 30 mg of XARELTO in 1 day)**: Take XARELTO as soon as you remember on the same day. You may take 2 doses at the same time to make up for the missed dose. Take your next dose at your regularly scheduled time.
    - **If you take XARELTO 1 time a day:** Take XARELTO as soon as you remember on the same day. Take your next dose at your regularly scheduled time.
- **Hip or knee replacement surgery:**
  - Take XARELTO 1 time a day with or without food.
  - If you miss a dose of XARELTO, take it as soon as you remember on the same day. Take your next dose at your regularly scheduled time.
- **Blood clots in people hospitalized for an acute illness:**

- Take XARELTO 1 time a day, with or without food, while you are in the hospital and after you are discharged as prescribed by your doctor.
- If you miss a dose of XARELTO, take it as soon as you remember on the same day. Take your next dose at your regularly scheduled time.

o **Reducing the risk of serious heart problems, heart attack and stroke in coronary artery disease or peripheral artery disease:**

- Take XARELTO 2 times a day with or without food.
- If you miss a dose of XARELTO, take your next dose at your regularly scheduled time.

What are the possible side effects of XARELTO?

XARELTO may cause serious side effects:

- See **"What is the most important information I should know about XARELTO?"**

The most common side effect of XARELTO was bleeding.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1 800-FDA-1088.

How should I store XARELTO?

- Store XARELTO at room temperature between 68ºF to 77ºF (20ºC to 25ºC).

Keep XARELTO and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of XARELTO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use XARELTO for a condition for which it was not prescribed. Do not give XARELTO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or doctor for information about XARELTO that is written for health professionals.

What are the ingredients in XARELTO?

Active ingredient: rivaroxaban

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulfate.

The proprietary film coating mixture for XARELTO 2.5 mg tablets is Opadry® Light Yellow and contains: ferric oxide yellow, hypromellose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide.

The proprietary film coating mixture for XARELTO 10 mg tablets is Opadry® Pink and contains: ferric oxide red, hypromellose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide.

The proprietary film coating mixture for XARELTO 15 mg tablets is Opadry® Red and contains: ferric oxide red, hypromellose, polyethylene glycol 3350, and titanium dioxide.

The proprietary film coating mixture for XARELTO 20 mg tablets is Opadry® II Dark Red and contains: ferric oxide red, polyethylene glycol 3350, polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), talc, and titanium dioxide.

Finished Product Manufactured by: Janssen Ortho LLC Gurabo, PR 00778 or Bayer AG 51368 Leverkusen, Germany
Manufactured for: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560 Licensed from: Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen, Germany
© 2011 Janssen Pharmaceutical Companies
Trademarks are property of their respective owners.

For more information go to www.XARELTO-US.com or call 1-800-526-7736.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 10/2019

XARELTO®フィルムコーティング錠
2.5mg、10mg、15mg 及び 20mg

米国添付文書

2019 年 10 月 17 日付
米国食品医薬品局ウェブサイト掲載版

処方者向け情報における重要点

以下の情報は、XARELTO®を、安全かつ有効に使用する上で必要な情報をすべて網羅していないので、XARELTO®の処方者向け情報全体を確認すること。

XARELTO®（リバーロキサバン）経口錠：

米国における初回承認： 2011 年

警告：（A）本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

及び、（B）脊髄/硬膜外血腫

処方者向け情報の記載も参照のこと

（A）本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

本剤を含む経口抗凝固剤の早期投与中止は血栓性イベントの発現リスクを増加させる。病理学的原因を伴う出血又は治療の完了以外の理由により、本剤の投与を中止する場合は、リスク低減のために、他の抗凝固剤の適用を考慮すること（「用法及び用量（2.2、2.3）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照）。

（B）脊椎/硬膜外血腫

脳脊髄幹麻酔又は脊椎穿刺との併用により、脊髄又は硬膜外に血腫が生じたとの報告がある。血腫により長期間継続する、あるいは永続性の麻痺が生じるおそれがある（「警告及び使用上の注意（5.2、5.3）」及び「副作用（6.2）」の項参照）。

神経障害の徴候及び症状の観察を頻回に行うこと。神経障害が認められた場合には、直ちに処置を行うこと。抗凝固療法を実施中又は実施する必要がある患者に対して、脳脊髄幹を介したインターベンションを行う場合には、治療上の有益性と危険性を考慮すること（「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）。

----------最近の主な改訂箇所----------

効能又は効果（1.6）	2019 年 10 月
効能又は効果（1.7）	2018 年 10 月
用法及び用量（2.1）	2019 年 10 月
用法及び用量（2.4）	2018 年 10 月
警告及び使用上の注意（5.2、5.4）	2019 年 10 月
警告及び使用上の注意（5.10）	2019 年 10 月

----------効能又は効果----------

本剤は第Ｘa 因子阻害剤であり、以下の「効能又は効果」に対して用いる。

- 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減（「効能又は効果（1.1）」の項参照）
- 深部静脈血栓症（DVT）の治療（「効能又は効果（1.2）」の項参照）
- 肺塞栓症（PE）の治療（「効能又は効果（1.3）」の項参照）
- 6 ヵ月以上継続した初期治療完了後においても、DVT 及び/又は PE の再発リスクが継続する患者における、DVT 及び／又は PE の再発リスクの低減（「効能又は効果（1.4）」の項参照）
- 膝関節置換術又は股関節置換術施行患者における肺塞栓症（PE）に繋がる深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制（「効能又は効果(1.5）」の項参照）
- 出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制（1.6、5.2）
- 慢性冠動脈疾患（CAD）又は末梢動脈疾患（PAD）の患者における、アスピリンとの併用による主要な心血管イベント（心血管（CV）死、心筋梗塞（MI）及び脳卒中）の発現リスクの低減（「効能又は効果(1.7）」の項参照）

----------用法及び用量----------

- 非弁膜症性心房細動：
  - クレアチニンクリアランス（CrCl: CL_{CR}）＞ 50mL/min の患者には、本剤 20mg を 1 日 1 回、夕食後に経口投与する（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
  - CL_{CR} ≦50mL/min の患者には、本剤 15mg を 1 日 1 回、夕食後に経口投与する（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- DVT 及び／又は PE の治療：
  初期治療期 21 日間は、本剤 15mg を 1 日 2 回、食後に経口投与する。初期治療期後の継続治療として、本剤 20mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- DVT 及び／又は PE のリスクが継続している患者における DVT 及び/又は PE の再発リスクの低減：
  6 ヵ月以上の標準的な抗凝固療法後、本剤 10mg を 1 日 1 回、経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制：
  本剤 10mg を 1 日 1 回、経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- 出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制：

本剤 10mg を 1 日 1 回、入院中及び退院後、経口投与する。服用に際して、食事の有無を問わない。推奨投与期間は、全体で 31～39 日間である（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。

- 慢性 CAD 又は PAD 患者における主要な心血管イベント（心血管（CV）死、心筋梗塞（MI）及び脳卒中）のリスクの低減：本剤 2.5mg を 1 日 2 回、アスピリン（75～100mg）1 日 1 回投与との併用下で、経口投与する。（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。

----------剤型及び含量----------

錠剤： 2.5mg、10mg、15mg 及び 20mg（「剤型及び含量（3）」の項参照）

----------禁忌----------

- 病理学的原因を伴う活動性出血のある患者（「禁忌（4）」の項参照）
- 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者（「禁忌（4）」の項参照）

----------警告及び使用上の注意----------

- 出血リスク：
  本剤は、致死的な出血に至る重篤な出血を引き起こすおそれがある。失血の徴候及び症状が認められた場合には、速やかに評価すること。リバーロキサバンの抗第Ｘａ因子活性に対する中和剤が利用可能である。（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）
- 妊娠に関連する出血：
  出産時の出血及び急速遂娩をもたらすおそれがあるので、妊婦には慎重に投与すること。失血の徴候及び症状が認められた場合には、速やかに評価すること（「警告及び使用上の注意（5.7）」の項参照）。
- 人工心臓弁置換術施行患者：
  本剤の使用は推奨されない（「警告及び使用上の注意（5.8）」の項参照）。
- 抗リン脂質抗体症候群の 3 つの検査すべてが陽性の患者における血栓症のリスクの増加：本剤の使用は推奨されない（「警告及び使用上の注意（5.10）」の項参照）。

----------副作用----------

最も頻度の高い（頻度＞5%）副作用は出血である（「副作用（6.1）」の項参照）。

副作用が疑われる場合の連絡先：
Janssen Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-526-7736 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*

----------相互作用----------

- チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害する薬剤、及び CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤：
  併用を避けること（「相互作用（7.2、7.3）」の項参照）。
- 他の抗凝固剤：併用を避けること（「相互作用（7.4）」の項参照）。

----------特殊集団における使用----------

- 腎障害：投与を避けるか、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）及び効能に基づいた用量調節を行うこと（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。
- 肝障害：中等度（Child-Pugh 分類 B に相当）～重度（Child-Pugh 分類 C に相当）の肝障害患者、及び程度に関わらず凝固障害を伴う肝疾患の患者に対する本剤の投与は避けること（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）。

「患者に提供する情報（17）」及び「Medication Guide」（省略）を参照すること。

改訂：2019 年 10 月

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 効能又は効果
- 1.1 非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減
- 1.2 深部静脈血栓症（DVT）の治療
- 1.3 肺塞栓症（PE）の治療
- 1.4 深部静脈血栓症（DVT）及び／又は肺塞栓症（PE）の再発リスクの低減
- 1.5 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制
- 1.6 出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制
- 1.7 慢性冠動脈疾患（CAD）又は末梢動脈疾患（PAD）の患者における主要な心血管イベントのリスクの低減

2 用法及び用量
- 2.1 推奨する用法及び用量
- 2.2 他の抗凝固剤との切り替え
- 2.3 手術及びその他のインターベンション時における投与の中断
- 2.4 飲み忘れ
- 2.5 投与方法のオプション

3 剤型及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意
- 5.1 本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加
- 5.2 出血リスク
- 5.3 脊椎/硬膜外麻酔又は穿刺
- 5.4 腎障害のある患者における使用
- 5.5 肝障害のある患者に対する使用
- 5.6 チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害する薬剤、及び CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤との併用
- 5.7 妊娠に関連する出血リスク
- 5.8 人工心臓弁置換術施行患者
- 5.9 血行動態が不安定な肺塞栓症（PE）患者及び血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な PE 患者
- 5.10 トリプルポジティブ抗リン脂質抗体症候群患者における血栓症リスクの増加

6 副作用
- 6.1 臨床試験における使用経験
- 6.2 市販後における使用経験

7 相互作用
- 7.1 一般的な阻害及び誘導特性
- 7.2 チトクローム CYP3A 酵素及び輸送体たん白に対する阻害剤
- 7.3 CYP3A 及び輸送体たん白に対する誘導剤
- 7.4 抗凝固剤、NSAIDs 及びアスピリン

8 特殊集団における使用
- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.3 生殖能を有する女性及び男性
- 8.4 小児
- 8.5 高齢者
- 8.6 腎障害
- 8.7 肝障害

10 過量投与

11 性状

12 臨床薬理
- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学的効果
- 12.3 薬物動態
- 12.6 QT/QTc 延長

13 非臨床毒性
- 13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

14 臨床試験
- 14.1 NVAF における脳卒中の発症抑制
- 14.2 DVT 及び／又は PE の治療
- 14.3 DVT 及び／又は PE の再発リスクの低減
- 14.4 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制
- 14.5 出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制
- 14.6 慢性 CAD 又は PAD 患者における主要な心血管イベントの発現リスクの低減

16 供給製剤、保存及び取扱い上の注意

17 患者に提供する情報

処方者向け情報

警告：（A）本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加
（B）脊髄/硬膜外血腫

A. 本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

本剤を含む経口抗凝固剤の早期投与中止により、血栓性イベントの発現リスクが増加する。病理学的原因を伴う出血又は治療の完了以外の理由により、本剤の投与を中止する場合は、他の抗凝固剤の適用を考慮すること（「用法及び用量（2.2、2.3）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照）。

B. 脊髄/硬膜外血腫

脳脊髄幹麻酔又は脊椎穿刺との併用により、脊髄又は硬膜外に血腫が生じたとの報告がある。血腫により長期間継続する、あるいは永続性の麻痺が生じるおそれがある。脊髄を介した処置を行う患者では、これらのリスクを考慮すること。これらの患者で脊髄又は硬膜外の血腫発現リスクを高める要因として、以下のものがある。

- 硬膜外留置カテーテルの使用
- 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）、抗血小板剤、他の抗凝固剤等、止血に影響を及ぼす薬剤の併用投与
- 血管損傷を伴う、あるいは頻回の脊椎・硬膜外穿刺の経験
- 脊椎手術又は脊柱変形の経験
- 本剤の投与と脳脊髄幹麻酔の実施時期について至適な間隔は明らかでない

（「警告及び使用上の注意（5.2、5.3）」及び「副作用（6.2）」の項参照）

神経障害の徴候及び症状の観察を頻回に行うこと。神経障害が認められた場合には、直ちに処置を行うこと（「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）。

血栓症の発症抑制を目的とする抗凝固療法を実施中又は実施予定の患者に対して、脳脊髄幹を介したインターベンションを行う場合には、治療上の有益性と危険性を考慮すること（「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）。

1　効能又は効果

1.1　非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減

本剤は「非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中又は全身性塞栓症発症リスクの低減」の効能又は効果を有する。

脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスク低減効果に関して、十分に管理されたワルファリン治療と比較した場合における本剤のワルファリンに対する相対的な有効性にかかわるデータは限られている（「臨床試験（14.1）」の項参照）。

1.2　深部静脈血栓症（DVT）の治療

本剤は「深部静脈血栓症（DVT）の治療」の効能又は効果を有する。

1.3　肺塞栓症（PE）の治療

本剤は「肺塞栓症（PE）の治療」の効能又は効果を有する。

1.4　深部静脈血栓症（DVT）及び／又は肺塞栓症（PE）の再発リスクの低減

本剤は「6 ヵ月間以上継続した初期治療完了後においても、深部静脈血栓症（DVT）又は肺塞栓症（PE）の再発リスクが継続する患者における DVT 及び／又は PE の再発リスクの低減」の効能又は効果を有する。

1.5　股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制

本剤は「股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における肺塞栓症（PE）に繋がる深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制」の効能又は効果を有する。

1.6　出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制

本剤は「急性内科疾患のために入院した患者で、中等度又は重度の活動性の制限があり、また静脈血栓塞栓症（VTE）に関する他の危険因子があることから、血栓塞栓性合併症のリスクがある一方で、出血リスクは高くない成人における入院中及び退院後の VTE 及び VTE 関連死の発症抑制」の効能又は効果を有する（「警告及び使用上の注意（5.2）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照。

1.7　慢性冠動脈疾患（CAD）又は末梢動脈疾患（PAD）の患者における主要な心血管イベントのリスクの低減

本剤は「慢性冠動脈疾患（CAD）又は末梢動脈疾患（PAD）の患者における、アスピリンとの併用による主要な心血管イベント〔心血管（CV）死、心筋梗塞（MI）及び脳卒中）の発現リスクの低減」の効能及び効果を有する。

2　用法及び用量

2.1　推奨する用法及び用量

表 1　推奨する用法及び用量

効能又は効果	腎機能*	用法及び用量	食事／タイミング†
非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中発症リスクの低減	CL_{CR} ＞50mL/min	20mg 1 日 1 回	夕食後投与
	CL_{CR} ≦50mL/min	15mg 1 日 1 回	夕食後投与
深部静脈血栓症（DVT）の治療及び肺塞栓症（PE）の治療	CL_{CR} ≧30mL/min	15mg 1 日 2 回 21 日間投与後は、20mg 1 日 1 回に移行	毎日同時刻に食後投与
	CL_{CR} ＜30mL/min	使用を避ける	
深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）のリスクが継続する患者における再発リスクの低減	CL_{CR} ≧30mL/min	10mg 1 日 1 回 6 ヵ月以上の標準的な抗凝固療法後	食事の有無を問わない。
	CL_{CR} ＜30mL/min	使用を避ける	
深部静脈血栓症（DVT）の発症抑制			
-股関節置換術施行患者‡	CL_{CR} ≧30mL/min	10mg 1 日 1 回、35 日間投与、術後 6～10 時間経過後で止血確認後	食事の有無を問わない。
	CL_{CR} ＜30mL/min	使用を避ける。	
-膝関節置換術施行患者‡	CL_{CR} ≧30mL/min	10mg 1 日 1 回、12 日間投与、術後 6～10 時間経過後で止血確認後	食事の有無を問わない。
	CL_{CR} ＜30mL/min	使用を避ける	
出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者の静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制	CL_{CR} ≧30mL/min	10mg 1 日 1 回、入院中及び退院後の投与、推奨投与期間は全体で 31～39 日間	食事の有無を問わない。
	CL_{CR} ＜30mL/min	使用を避ける。	
慢性 CAD 又は PAD 患者における主要な心血管イベント（心血管（CV）死、心筋梗塞（MI）及び脳卒中）のリスクの低減	CL_{CR} に基づく用量の調整は不要	2.5mg 1 日 2 回、アスピリン（75～100mg）1 日 1 回と併用	食事の有無を問わない。

＊　特殊集団における使用（8.6）の項参照
†　臨床薬理（12.3）の項参照
‡　用法及び用量（2.3）の項参照

2.2　他の抗凝固剤との切り替え

ワルファリンからの切り替え

ワルファリンから本剤に切り替える場合、ワルファリンの投与を中止し、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の値が 3.0 以下であることを確認した後に、直ちに本剤の投与を開始し、抗凝固療法が適切に継続されるようにすること。

ワルファリンへの切り替え

本剤からワルファリンへの切り替えの指標となる臨床試験のデータはない。本剤は PT-INR に影響を及ぼすので、ワルファリンと本剤の併用期間中は、適切なワルファリンの用量を決定する上で PT-INR は有用な指標とならないおそれがある。本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に非経口の抗凝固剤をワルファリンと併用する方法がある。

ワルファリン以外の抗凝固剤への切り替え

本剤の投与を受けており、作用の発現が速やかな抗凝固剤に切り替える患者には、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定された時間に他の抗凝固剤の初回投与（経口又は非経口投与）を行うこと（「相互作用（7.4）」の項参照）。

ワルファリン以外の抗凝固剤からの切り替え

ワルファリン以外の抗凝固剤（低分子量ヘパリン製剤、ワルファリン以外の経口抗凝固剤等）の投与を受けている患者には、次回の夕刻投与が予定された時間の 0～2 時間前に本剤の投与を開始し、それら薬剤の投与を中止すること。未分画ヘパリンの持続静注を受けている患者には、持続静注の中止後より、本剤の投与を開始すること。

2.3　手術及びその他のインターベンション時における投与の中断

手術及びその他の処置に伴う出血リスクを低減するために、本剤の投与を中止しなければならない場合には、出血リスクを低減するために、遅くとも処置の開始 24 時間前までに本剤の投与を中止すること（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。本剤の最終投与後 24 時間経過するまで処置を遅らせることについて判断する際には、手術の緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、本剤の治療効果の発現が速やかであることに留意した上で、手術やその他の処置後、出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること（「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。手術中または術後に本剤の経口投与が困難な場合は、非経口抗凝固剤の投与を考慮すること。

2.4　飲み忘れ

- 2.5mg 1 日 2 回の投与を受ける患者：本剤の飲み忘れがあった場合、次の投与時間に 1 回分の推奨用量の 2.5mg を服用させること。

- 15mg 1 日 2 回の投与を受ける患者：1 日あたり 30mg の用量を維持できるように、直ちに本剤を服用させること。一度に 15mg 錠を 2 錠服用させてもよい。
- 20mg、15mg 又は 10mg 1 日 1 回の投与を受ける患者：本剤の飲み忘れがあった場合、同日中に直ちに服用させること。飲み忘れの場合であっても、同日中に 2 回分を服用させないこと。

2.5　投与方法のオプション

錠剤をそのまま嚥下できない患者には、使用直前に本剤を粉砕し、アップルソースと混ぜて経口投与してよい。粉砕した本剤 15mg 又は 20mg の投与後には、直ちに食事を摂取させること（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

経鼻胃管（NG チューブ）又は胃瘻による投与：粉砕した本剤を 50mL の水に懸濁し、NG チューブ又は胃瘻を通じて投与してよい。本剤の投与前にこれらチューブの位置を確認すること。本剤の吸収は、薬剤が放出される部位に依存し、胃より遠位側で投与した場合は吸収量が減り、曝露量が低下することがあるので、そのような投与は控えること。粉砕した本剤 15mg 又は 20mg の投与後には、直ちに経腸栄養を行うこと（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

粉砕した本剤は、水及びアップルソース中で 4 時間まで安定である。粉砕した本剤を水に懸濁し、ポリ塩化ビニル製及びシリコン製の NG チューブへの吸着性を調べた *in vitro* 試験では、リバーロキサバンの吸着性は認められていない。

3　剤型及び含量

- Xarelto®2.5mg 錠は円形、淡黄色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「2.5」、裏面に「Xa」の表示がある。
- Xarelto®10mg 錠は円形、両凸型、淡赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「10」、裏面に「Xa」の表示がある。
- Xarelto®15mg 錠は円形、両凸型、赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「15」、裏面に「Xa」の表示がある。
- Xarelto®20mg 錠は三角形、暗赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「20」、裏面に「Xa」の表示がある。

4　禁忌

本剤は以下の患者には禁忌である。

- 病理学的原因を伴う活動性出血のある患者（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）

- 本剤の成分に対し重度の過敏症（アナフィラキシー反応等）の既往歴のある患者（「副作用（6.2）」の項参照）

5　警告及び使用上の注意

5.1　本剤の早期投与中止がもたらす血栓性イベント発現リスクの増加

適切な他の抗凝固療法が行われない場合は、本剤を含む経口抗凝固剤の早期投与中止により、血栓性イベントの発現リスクが増加する。心房細動患者を対象とした臨床試験において、本剤からワルファリンへの切り替え時に脳卒中発現率の増加が認められた。病理学的原因を伴う出血又は治療の完了以外の理由により、本剤の投与を中止する場合は、他の抗凝固剤の適用を考慮すること（「用法及び用量（2.2、2.3）」及び「臨床試験（14.1）」の項参照）。

5.2　出血リスク

本剤は出血の危険性を増大させ、致死的な出血に至る重篤な出血を生じるおそれがある。出血の危険性が増大している患者に本剤を投与する場合、出血リスクと血栓性イベントの発現リスクを評価すること。

失血の徴候又は症状が認められた場合には、速やかに評価し、血液交換の必要性を考慮すること。病理学的要因を伴う出血が認められた患者に対しては、本剤の投与を中止すること。20～45 歳の健康成人における本剤の消失半減期は 5～9 時間である。

止血に影響を及ぼす薬剤（アスピリン、$P2Y_{12}$受容体阻害型の抗血小板剤、抗血小板剤 2 剤併用療法、他の抗血栓剤、線溶療法、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）（「相互作用（7.4）」の項参照）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤等）との併用により、出血の危険性が増大する。

チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害することが既知である薬剤との併用により、リバーロキサバンの曝露量が増加し、出血の危険性が増大する（「相互作用（7.2）」の項参照）。

出血リスクの高い急性内科疾患患者における出血リスク

急性内科疾患患者において、初発の静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制を目的として、本剤を使用する場合、以下の患者では、出血リスクが増大する。気管支拡張症及び肺空洞形成の既往歴、又は肺出血、活動性癌（急性で院内癌治療を受けている）、過去 3 ヵ月間の活動性胃十二指腸潰瘍、過去 3 ヵ月間の出血の既往歴、又は抗血小板薬 2 剤併用療法の患者である。出血のリスクの高いこれらの急性内科疾患入院患者においては、静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制のために、本剤を使用しないこと。

抗凝固作用の中和

リバーロキサバンの抗第 Xa 因子活性に対する中和剤が利用可能である。血漿中たん白結合率が高いので、リバーロキサバンは血液透析によって除去できない（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。プロタミン硫酸塩及びビタミン K は本剤の抗凝固作用に影響を及ぼさないと考えられる。プロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）、活性化プロトロンビン複合体製剤（APCC）、又は組換え第Ⅶa 因子（rFⅦa）等の凝血促進作用のある拮抗剤の投与を考慮してもよいが、臨床試験での有効性及び安全性の評価は行われていない。リバーロキサバンの抗凝固作用を、凝固検査（PT、PT-INR 又は aPTT）又は抗第 Xa 因子（FXa）活性を用いてモニタリングすることは推奨されない。

5.3　脊椎/硬膜外麻酔又は穿刺

血栓塞栓性合併症の発症抑制を目的として抗血栓剤が投与されている患者に、脳脊髄幹麻酔（脊椎/硬膜外麻酔）又は脊椎穿刺を行う場合、脊髄/硬膜外血腫を生じ、長期間継続する、又は永続的な麻痺が引き起こされるおそれがある（「警告（Boxed Warning）」の項参照）。

脊椎/硬膜外麻酔あるいは鎮痛療法又は脊椎穿刺を本剤と併用した場合の潜在的な出血リスクを抑えるためには、本剤の薬物動態を考慮すること（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。本剤の抗凝固作用が低下する時間帯に硬膜外カテーテルの留置又は抜去もしくは腰椎穿刺を行うことが望ましい。しかしながら、各患者で抗凝固作用が十分に減弱する時間帯は明らかでない。

硬膜外留置又は髄腔内カテーテルは、本剤の最終投与後少なくとも半減期の 2 倍の時間が経過するまで（すなわち、20～45 歳の若年層患者では 18 時間、60～76 歳の高齢患者では 26 時間）は抜去しないこと（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。その後の本剤投与はカテーテル抜去後 6 時間以上経過した後に行うこと。穿刺により血管損傷が認められた場合には、本剤の投与を 24 時間遅らせること。

脊椎/硬膜外麻酔あるいは鎮痛療法又は腰椎穿刺の実施下で抗凝固療法を行う場合は、正中背部痛、感覚・運動障害（下肢の感覚鈍麻、錯感覚又は脱力感等）、腸又は膀胱の機能障害等、神経学的障害の徴候及び症状の有無について観察を頻回に行うこと。これらの徴候又は症状が認められた場合には、速やかに医師に連絡するように指導すること。脊髄血腫を疑う徴候又は症状が認められた場合には、速やかに診断を行い、脊髄減圧術の考慮を含む処置を行うこと。なお、脊髄減圧術を行っても、神経学的後遺症が抑制又は緩和されないことがある。

5.4　腎障害のある患者における使用

非弁膜症性心房細動

臨床症状に応じて、定期的に腎機能を検査し、治療方法の調整を行うこと。すなわち、腎機能の低下が起こりやすいとみられる状況では、検査をより頻回に行うこと（「用法及び用量

（2.1）」の項参照）。本剤の投与中に腎不全を発症した患者には、本剤の投与量の調整又は中止を考慮すること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の治療及び再発リスクの低減

重度の腎障害（CL_{CR} ＜30mL/min）のある患者では、本剤の曝露量が増加し、薬力学的効果が増強するおそれがあるため、本剤の投与は避けること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

重度の腎障害（CL_{CR} ＜30mL/min）のある患者では、本剤の曝露量が増加し、薬力学的効果が増強するおそれがあるため、本剤の投与は避けること。中等度の腎障害（CL_{CR} 30～50mL/min）のある患者では、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。本剤の投与中に腎不全を発症した患者には、本剤の投与を中止すること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

出血リスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制

重度の腎障害（CL_{CR} ＜30mL/min）のある患者では、本剤の曝露量が増加し、薬力学的効果が増強するおそれがあるため、本剤の投与は避けること。本剤の投与中に腎不全を発症した患者には、本剤の投与中止を考慮すること（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）。

5.5　肝障害のある患者に対する使用

重度の肝障害のある患者における本剤の臨床データはない。

中等度（Child-Pugh 分類 B に相当）～重度（Child-Pugh 分類 C に相当）の肝障害患者、及び凝固障害を伴う肝疾患の患者では、本剤の曝露量が増加し、出血リスクが増大するおそれがあるので、本剤の投与は避けること（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）。

5.6　チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害する薬剤、及び CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤との併用

チトクローム P450 3A（CYP3A）を強力に阻害し、P-糖たん白（P-gp）も阻害することが知られている薬剤との併用を避けること（「相互作用（7.2）」の項参照）。

CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導することが知られている薬剤との併用を避けること（「相互作用（7.3）」の項参照）。

5.7　妊娠に関連する出血リスク

妊娠中の女性には、治療上の有益性が母体及び胎児に対して懸念される危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤を投与すること。妊娠中の女性に対する本剤の投与についての検討は

行われていない。本剤の抗凝固作用を標準的な凝固検査法でモニタリングすることはできない。失血の徴候及び症状（ヘモグロビン値又はヘマトクリット値の低下、血圧の低下、胎児ジストレス等）が認められた場合には、速やかに評価すること（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。

5.8　人工心臓弁置換術施行患者

人工心臓弁置換術施行患者において本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、本剤の使用は推奨されない。

5.9　血行動態が不安定な肺塞栓症（PE）患者及び血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な PE 患者

血行動態が不安定な PE 患者、及び血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な PE 患者に対する未分画ヘパリンの代替療法としての本剤の使用は推奨されない。

5.10 抗リン脂質抗体症候群の 3 つの検査がすべて陽性の患者における血栓症のリスク増加

抗リン脂質抗体症候群（APS）の 3 つの検査すべてが陽性の患者においては、本剤を含む直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）の使用は推奨されない。APS 患者〔特に以下のすべてが陽性の患者（ループス抗凝固因子、抗カルジオリピン、及び抗β2 グリコプロテイン I 抗体）〕で DOAC の治療を受けている患者では、ビタミン K 拮抗薬の治療と比較して、血栓性イベントの再発率が増加していた。

6　副作用

以下の臨床的に重要な副作用については、それぞれ本添付文書中の他のセクションにおいても説明する。

- 非弁膜症性心房細動患者における本剤の投与中止がもたらす脳卒中発症リスクの増加（「警告（Boxed Warning）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）
- 出血リスク（「警告及び使用上の注意（5.2、5.4、5.5、5.6、5.7）」の項参照）
- 脊髄/硬膜外血腫（「警告（Boxed Warning）」及び「警告及び使用上の注意（5.3）」の項参照）

6.1　臨床試験における使用経験

臨床試験は多岐にわたる条件下で実施されるため、特定の薬剤に関する臨床試験で認められた副作用の発現頻度は、他の薬剤の臨床試験における副作用の発現頻度と直接比較することはできず、実臨床下での発現頻度を反映しないことがある。

既承認の効能又は効果に関する臨床開発において、31,691 例の被験者が本剤の投与を受けた。このうち、7,111 例は、NVAF 患者を対象に脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクの低減効果に

ついて検討した ROCKET AF 試験の被験者であり、本剤 15mg 又は 20mg の 1 日 1 回経口投与を受けた。平均投与期間は 19 ヵ月間であった（12 ヵ月間投与された症例は 5,558 例、24 ヵ月間投与された症例は 2,512 例）。6,962 例の被験者は、DVT 又は PE に対する治療効果を検討した EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の被験者であり、本剤 15mg の 1 日 2 回 3 週間経口投与の後に 20mg の 1 日 1 回経口投与を受けた患者、もしくは、DVT 及び／又は PE の再発リスク低減効果を検討するために本剤 10mg 又は 20mg の 1 日 1 回経口投与を受けた EINSTEIN-Extension 及び EINSTEIN CHOICE 試験の患者であった。4,487 例の被験者は、股関節置換術又は膝関節置換術施行後における DVT の発症に対する抑制効果を検討した RECORD 1～RECORD 3 試験において、本剤 10mg の 1 日 1 回経口投与を受けた。MAGELLAN 試験において、3,997 例の被験者が急性内科疾患患者の静脈血栓塞栓症（VTE）及び VTE 関連死の発症抑制のために、本剤 10mg 1 日 1 回経口投与されたを受けた。また、9,134 例の被験者は、慢性 CAD 又は PAD 患者における主要な心血管イベントのリスク低減効果を検討した COMPASS 試験において、アスピリン 100mg 1 日 1 回投与との併用下で、本剤 2.5mg の 1 日 2 回経口投与を受けた。

出血

本剤の使用に伴い最も多く認められる副作用は、出血性合併症であった（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。

NVAF

ROCKET AF 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、発現頻度は本剤群で 4.3%、ワルファリン群で 3.1%であった。治験薬投与の中止に至った非出血性有害事象の発現頻度は両群で同様であった。

表 2 に、ROCKET AF 試験における出血事象の発現例数を、出血事象カテゴリーごとに示す。

表 2　ROCKET AF 試験における出血事象〔治験薬投与下（投与終了後 2 日目まで）〕*

出血カテゴリー	Xarelto N=7,111 n（%/年）	ワルファリン N=7,125 n（%/年）	Xarelto vs ワルファリンの HR (95%CI)
重大な出血事象 †	395（3.6）	386（3.5）	1.04（0.90～1.20）
頭蓋内出血（ICH）‡	55（0.5）	84（0.7）	0.67（0.47～0.93）
出血性脳卒中§	36（0.3）	58（0.5）	0.63（0.42～0.96）
その他 ICH	19（0.2）	26（0.2）	0.74（0.41～1.34）
消化管（GI）出血¶	221（2.0）	140（1.2）	1.61（1.30～1.99）
致死的出血#	27（0.2）	55（0.5）	0.50（0.31～0.79）
致死的 ICH	24（0.2）	42（0.4）	0.58（0.35～0.96）
ICH 以外の致死的出血	3（0.0）	13（0.1）	0.23（0.07～0.82）

HR：ハザード比、CI：信頼区間、CRNM：重大ではないが臨床的に問題となる事象

＊ 「重大な出血事象」の各カテゴリーにおいては、同一の症例の事象を 1 件と集計する。同一の症例が複数の出血事象カテゴリーに含まれることがある。治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）の事象である。

† 「重大な出血事象」は、「2g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血」、「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」、「重要な臓器の出血」又は「致死的出血」のいずれかと定義される。

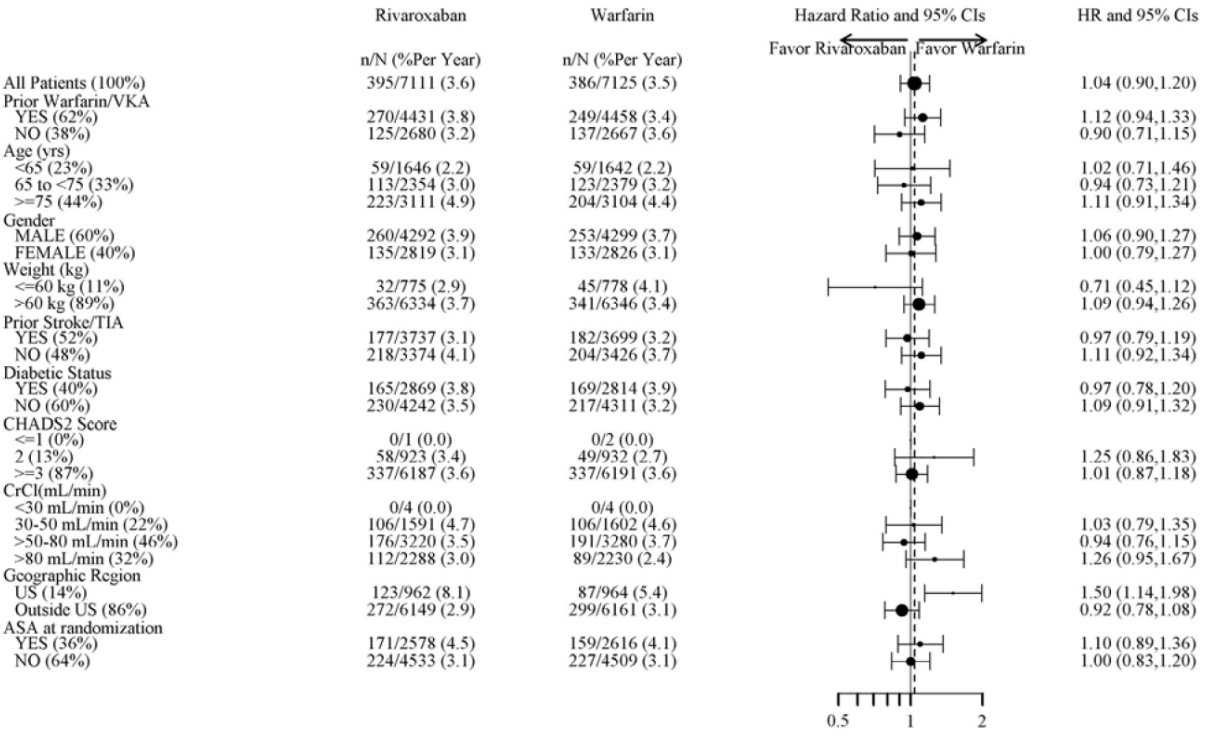
‡ 「頭蓋内出血」には、脳実質内出血、脳室内出血、硬膜下出血、くも膜下出血、硬膜外出血が含まれる。

§ 本表においては、「出血性脳卒中」とは治験薬投与下（治験薬投与終了後 2 日目まで）に発現した非損傷性の脳実質内又は脳室内の血腫と定義される。

¶ 「消化管出血」には、上部消化管出血、下部消化管出血、直腸出血が含まれる。

「致死的出血」は、主たる死因が出血と判定された死亡である。

図 1 に主要な部分集団における「重大な出血事象」の発現リスクを示す。



注）事前に規定したベースライン特性別に部分集団解析の結果を示した（“Diabetic status”は事前に規定した特性ではないが、$CHADS_2$ スコアにおける一つの基準である）。95%信頼区間は、多重性を考慮したものでなく、他の要因調整後における特定の要因が及ぼす影響を反映するものでもない。部分集団間における均一性・不均一性について、解釈は控えめに行うべきである。

図 1　ROCKET AF 試験におけるベースライン特性別にみた重大な出血事象の発現リスク
〔治験薬投与下（投与終了後 2 日目まで）〕

DVT 及び／又は PE の治療

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の統合解析データにおいて、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、発現頻度は本剤群で 1.7%、エノ

キサパリン/ビタミン K 拮抗剤（VKA）群で 1.5%であった。平均投与期間は、本剤群で 208 日、エノキサパリン/VKA 群で 204 日であった。

表 3 に、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の統合解析データにおける重大な出血事象の発現例数を示す。

表 3　EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の統合解析データにおける出血事象*

出血カテゴリー	Xarelto† N=4,130 n（%）	エノキサパリン/VKA† N=4,116 n（%）
重大な出血事象	40（1.0）	72（1.7）
致死的出血	3（＜0.1）	8（0.2）
頭蓋内出血	2（＜0.1）	4（＜0.1）
重要な臓器の非致死的出血	10（0.2）	29（0.7）
頭蓋内出血‡	3（＜0.1）	10（0.2）
後腹腔出血‡	1（＜0.1）	8（0.2）
眼内出血‡	3（＜0.1）	2（＜0.1）
関節内出血‡	0	4（＜0.1）
重要な臓器以外の非致死的出血§	27（0.7）	37（0.9）
2g/dL 以上のヘモグロビン減少	28（0.7）	42（1.0）
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血	18（0.4）	25（0.6）
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	357（8.6）	357（8.7）
全出血事象	1,169（28.3）	1,153（28.0）

＊　無作為割り付けから最終投与後 2 日目までに発現した出血事象。同一の症例が複数回の出血事象を発現した場合があるが、その場合は、同一カテゴリーでは 1 例の発現として集計した。

†　EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験における投与スケジュール：
本剤群では、本剤 15mg 1 日 2 回 3 週間投与の後に、20mg 1 日 1 回投与が行われた。エノキサパリン/VKA 群では、PT-INR の管理目標を 2.5（範囲：2.0～3.0）として用量調節 VKA の投与が行われ、PT-INR が管理目標に達するまで、エノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回投与が行われた。

‡　いずれかの群で、治験薬投与下での発現を最低 2 例認めた「重大な出血事象」

§　「致死的出血」又は「重要な臓器の非致死的出血」のいずれにも該当しないが、「2g/dL 以上のヘモグロビン減少」又は「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」のいずれかに該当する「重大な出血事象」

DVT 及び／又は PE の再発リスクの低減

EINSTEIN CHOICE 試験

EINSTEIN CHOICE 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、発現頻度は本剤 10mg 群で 1%、本剤 20mg 群で 2%、アセチルサリチル酸（アスピリン）100mg 群で 1%であった。平均投与期間は、本剤 10mg 群の被験者で 293 日、アスピリン 100mg 群の被験者で 286 日であった。

表 4 に、EINSTEIN CHOICE 試験における出血事象の発現例数を示す。

表 4　EINSTEIN CHOICE 試験における出血事象*

出血カテゴリー	Xarelto 10 mg † N=1,127 n (%)	アセチルサリチル酸（アスピリン）100mg † N=1,131 n (%)
重大な出血事象	5 (0.4)	3 (0.3)
致死的出血	0	1 (<0.1)
重要な臓器の非致死的出血	2 (0.2)	1 (<0.1)
重要な臓器以外の非致死的出血§	3 (0.3)	1 (<0.1)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象¶	22 (2.0)	20 (1.8)
全出血事象	151 (13.4)	138 (12.2)

＊　治験薬の初回投与から、最終投与後 2 日目までに発現した出血事象。同一の症例が複数回の出血事象を発現した場合があるが、その場合は、同一カテゴリーでは 1 例の発現として集計した。

†　投与スケジュール：本剤 10 mg 1 日 1 回投与又はアスピリン 100mg 1 日 1 回投与のいずれか。

§　「致死的出血」又は「重要な臓器の非致死的出血」のいずれにも該当しないが、「2g/dL 以上のヘモグロビン減少」又は「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」のいずれかに該当する「重大な出血事象」

¶「重大な出血事象」の基準を満たさなかったが、医学的な介入、予定外の医師の診察、一時的な治験薬投与の中止、患者の不快な症状、又は日常生活への支障を伴った出血

EINSTEIN CHOICE 試験において、本剤 10mg 群及びアスピリン 100mg 群と比較して、本剤 20mg 群では、「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」を含む出血事象の増加が見られた。

股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

RECORD 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用は本剤群の 3.7%の被験者に認められた。

表 5 に、RECORD 試験における「重大な出血事象」及び全出血事象の発現例数を示す。

表 5　股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における出血事象*（RECORD 1～RECORD 3）

出血カテゴリー	Xarelto 10mg	エノキサパリン†
被験者全体	**N=4,487** **n（%）**	**N=4,524** **n（%）**
重大な出血事象	14（0.3）	9（0.2）
致死的出血	1（＜0.1）	0
重要な臓器の出血	2（＜0.1）	3（0.1）
再手術を要した出血	7（0.2）	5（0.1）
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な、手術部位以外の出血	4（0.1）	1（＜0.1）
全出血事象‡	261（5.8）	251（5.6）
股関節置換術施行患者	**N=3,281** **n（%）**	**N=3,298** **n（%）**
重大な出血事象	7（0.2）	3（0.1）
致死的出血	1（＜0.1）	0
重要な臓器の出血	1（＜0.1）	1（＜0.1）
再手術を要した出血	2（0.1）	1（＜0.1）
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な、手術部位以外の出血	3（0.1）	1（＜0.1）
全出血事象 ‡	201（6.1）	191（5.8）
膝関節置換術施行患者	**N=1,206** **n（%）**	**N=1,226** **n（%）**
重大な出血事象	7（0.6）	6（0.5）
致死的出血	0	0
重要な臓器の出血	1（0.1）	2（0.2）
再手術を要した出血	5（0.4）	4（0.3）
2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な、手術部位以外の出血	1（0.1）	0
全出血事象 ‡	60（5.0）	60（4.9）

*　二重盲検期間中（実薬投与前を含む）での治験薬の初回投与から、最終投与後 2 日目までに発現した出血事象。同一の症例が複数の出血事象を発現した場合がある。

†　RECORD 2 試験におけるプラセボ投与期間中に発現した事象を含む。また、RECORD 1～RECORD 3 試験のいずれにおいても、エノキサパリンの用法及び用量は 40mg 1 日 1 回投与。

‡　「重大な出血事象」が含まれる。

本剤投与後に発現した重大な出血性合併症の 60%以上は、術後 1 週目に発現した事象であった。

出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制

MAGELLAN 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、肺出血及び気管支拡張症を伴う肺出血が認められた。気管支拡張症／肺空洞形成、活動性癌（急性で院内癌治療を受けている）、抗血小板薬 2 剤併用療法、活動性胃十二指腸潰瘍、又は過去 3 ヵ月間における出血の経験のいずれかを有する被験者では、エノキサパリン-プラセボ群と比較して、本剤群で出血が多く認められた。これらの症例を集計から除外した上で、全 MAGELLAN 試験データを示した（**表 6**）。治験薬投与中止に至った出血事象の発現率は、本剤群で 2.5%、エノキサパリン／プラセボ群で 1.4%であった。

表 6 に MAGELLAN 試験における各「出血事象」の発現例数を示す。

表 6　MAGELLAN 試験*における「出血事象」-安全性解析対象集団〔治験薬投与下（最終投与後 2 日目まで）〕

MAGELLAN 試験¶ 評価項目	Xarelto 10mg N=3,218 n(%)	エノキサパリン 40mg／プラセボ N=3,229 n(%)
重大な出血事象‡†	22（0.7%）	15（0.5%）
重要臓器の出血	7（0.2%）	4（0.1%）
致死的出血§	3（＜0.1%）	1（＜0.1%）
臨床的に関連のある重大な出血でない事象	93（2.9%）	34（1.1%）

＊ 出血のリスクの高い患者（気管支拡張症／肺空洞形成、活動性癌、2 剤併用する抗血小板療法、活動性胃十二指腸潰瘍、又は過去 3 ヵ月間の出血のいずれかを有するもの）は集計から除外した。

† 「重大な出血事象」の各カテゴリーにおいては、同一の症例の事象を 1 件と集計するが、同一の症例が複数の出血事象カテゴリーに含まれることがある。治験薬投与下（治験薬最終投与後 2 日目まで）の事象である。

‡ 「重大な出血事象」は、「2g/dL 以上のヘモグロビンの低下を伴う出血」、「2 単位以上の全血又は濃厚赤血球の輸血が必要な出血」、「重要な臓器の出血」又は「致死的出血」のいずれかと定義される。

§ 致死的出血は、主たる死因が出血と判定された死亡である。

¶ 患者は、本剤又は同プラセボのいずれかを 35±4 日間を入院中から退院後も継続して 1 日 1 回投与されるとともに、エノキサパリン又は同プラセボを 10±4 日間、院内で 1 日 1 回投与された。

慢性 CAD 又は PAD 患者における主要な心血管イベントのリスクの低減

COMPASS 試験において、治験薬投与の中止に至った副作用の中で最も多く認められた事象は出血事象であり、発現率は、本剤 2.5mg 1 日 2 回とアスピリン 100mg 1 日 1 回の併用群で 2.7%、アスピリン 100mg 1 日 1 回群で 1.2%であった。

表 7 に、COMPASS 試験における各種の「重大な出血事象」の発現例数を示す。

表 7　COMPASS 試験における「重大な出血事象」*〔治験薬投与下（最終投与後 2 日目まで）〕

出血カテゴリー	Xarelto + アスピリン N=9,134 N（%／年）	アスピリン単独† N=9,107 N（%／年）	Xarelto +アスピリン vs アスピリン単独 HR（95%CI）
修正 ISTH 出血基準による重大な出血‡	263（1.6）	144（0.9）	1.84（1.50, 2.26）
致死的出血	12（<0.1）	8（<0.1）	1.51（0.62, 3.69）
頭蓋内出血（ICH）	6（<0.1）	3（<0.1）	2.01（0.50, 8.03）
頭蓋内出血以外	6（<0.1）	5（<0.1）	1.21（0.37, 3.96）
重要な臓器（非致死的）の症候性出血	58（0.3）	43（0.3）	1.36（0.91, 2.01）
ICH	23（0.1）	21（0.1）	1.09（0.61, 1.98）
出血性脳卒中	18（0.1）	13（<0.1）	1.38（0.68, 2.82）
その他	6（<0.1）	9（<0.1）	0.67（0.24, 1.88）
再手術を要した手術部位の出血（非致死的、重要でない臓器）	7（<0.1）	6（<0.1）	1.17（0.39, 3.48）
入院を要した出血（非致死的、重要な臓器以外、再手術不要）	188（1.1）	91（0.5）	2.08（1.62, 2.67）
重要な消化官出血（GI）	117（0.7）	49（0.3）	2.40（1.72, 3.35）

＊　「重大な出血事象」の各カテゴリーにおいては、同一の症例の事象を 1 件と集計する。同一の症例が複数の出血事象カテゴリーに含まれることがある。治験薬投与下（治験薬最終投与後 2 日目まで）の事象である。

†　投与スケジュール：本剤 2.5mg 1 日 2 回とアスピリン 100mg 1 日 1 回の併用投与、又はアスピリン 100mg 1 日 1 回投与のいずれか

‡1）致死的出血、2）関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、脊腔内、頭蓋内、眼内、呼吸器、心膜、肝臓、膵臓、後腹膜、副腎又は腎臓などの重要な領域又は臓器の症候性出血、3）再手術を必要とする手術部位における出血、4）入院が必要な出血のいずれかと定義される。

CI：信頼区間、HR：ハザード比、ISTH：国際血栓止血学会（International Society on Thrombosis and Hemostasis）

図 2 に主要な部分集団における修正 ISTH 基準による「重大な出血事象」の発現リスクを示す。

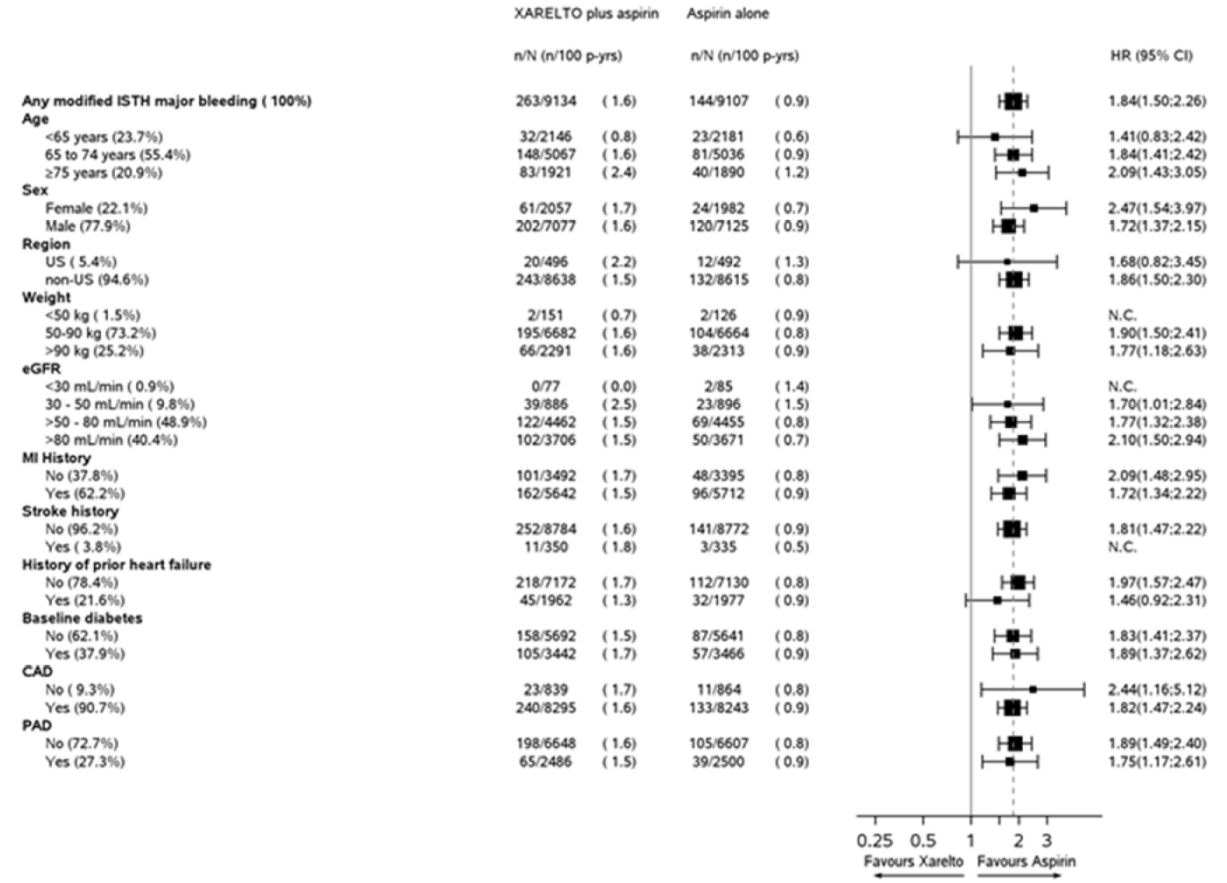


図 2　COMPASS 試験におけるベースライン特性別にみた修正 ISTH 分類による「重大な出血事象」の発現リスク〔治験薬投与下（最終投与後 2 日目まで）〕

その他の副作用

表 8 に、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験において本剤が投与された被験者の 1%以上に認められた非出血性の副作用を示す。

表 8　EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験で報告された副作用*（Xarelto 群の発現頻度：1%以上）

器官分類		
EINSTEIN-DVT 試験	**Xarelto 20mg** **N=1,718** **n（%）**	**エノキサパリン/VKA** **N=1,711** **n（%）**
胃腸障害		
腹部痛	46（2.7）	25（1.5）
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	24（1.4）	15（0.9）
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	50（2.9）	31（1.8）
筋痙縮	23（1.3）	13（0.8）
神経系障害		
浮動性めまい	38（2.2）	22（1.3）
精神障害		
不安	24（1.4）	11（0.6）
うつ病	20（1.2）	10（0.6）
不眠症	28（1.6）	18（1.1）
EINSTEIN-PE 試験	**Xarelto 20mg** **N=2,412** **n（%）**	**エノキサパリン/VKA** **N=2,405** **n（%）**
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	53（2.2）	27（1.1）

*　本剤群の対照薬群に対する相対リスクが 1.5 倍超であった副作用。

表 9 に、RECORD 1～RECORD 3 試験において本剤が投与された被験者の 1%以上に認められた非出血性の副作用を示す。

表 9　RECORD 1～RECORD 3 試験で報告された副作用*（Xarelto 群の発現頻度：1%以上）

器官分類	Xarelto 10mg N=4,487 n（%）	エノキサパリン† N=4,524 n（%）
傷害、中毒および処置合併症		
創部分泌	125（2.8）	89（2.0）
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	74（1.7）	55（1.2）
筋痙縮	52（1.2）	32（0.7）
神経系障害		
失神	55（1.2）	32（0.7）
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	96（2.1）	79（1.8）
水疱	63（1.4）	40（0.9）

＊　二重盲検期間中（実薬投与前を含む）での治験薬の初回投与から、最終投与後 2 日目までに発現した副作用。

†　RECORD 2 試験におけるプラセボ投与期間中に発現した事象を含む。また、RECORD 1～RECORD 3 試験のいずれにおいても、エノキサパリンの用法・用量は 40mg 1 日 1 回投与。

6.2　市販後における使用経験

以下の副作用が、本剤の市販後に報告されている。

これらの副作用は、対象患者集団の規模が不明である自発報告に基づくため、発現頻度の推定、及び薬剤曝露との因果関係の評価ができないことがある。

血液およびリンパ系障害：	顆粒球減少症、血小板減少症
胃腸障害：	後腹膜出血
肝胆道系障害：	黄疸、胆汁うっ滞、（肝細胞障害を含む）肝炎
免疫系障害：	過敏症、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、血管性浮腫
神経系障害：	脳出血、硬膜下血腫、硬膜外血腫、不全片麻痺
皮膚および皮下組織障害：	スティーヴンス・ジョンソン症候群、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）

7　相互作用

7.1　一般的な阻害及び誘導特性

リバーロキサバンは、CYP3A4/5、CYP2J2、P-gp 及び ATP 結合カセット G2（ABCG2）トランスポーターの基質であり、CYP3A を強力に阻害し P-gp も阻害する薬剤は、リバーロキサバンの曝露量を増加させ、出血リスクを増大させるおそれがある。CYP3A を強力に誘導し P-gp も誘導する薬剤は、リバーロキサバンの曝露量を減少させ、血栓性イベントのリスクを増大させるおそれがある。

7.2　チトクローム CYP3A 酵素及び輸送体たん白に対する阻害剤

CYP3A を強力に阻害し、P-gp も阻害する薬剤との相互作用

P-gp を阻害し、CYP3A を強力に阻害することが既知である薬剤（ケトコナゾール、リトナビル等）と本剤の併用投与を避ける（「警告及び使用上の注意（5.6）」及び「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

クラリスロマイシンは、CYP3A を強力に阻害し、P-gp も阻害する薬剤であるが、薬物動態データによれば、曝露量の変化は出血リスクに影響を与えないことが示唆されているため、本剤との併用については、注意は不要である。（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

腎障害患者における P-gp 及び中等度 CYP3A の両者に対する阻害剤との相互作用

P-gp 及び中等度な CYP3A の両者に対する阻害剤（エリスロマイシン等）を併用投与されている CL_{CR} が 15～80 未満 mL/min である被験者には、潜在的有益性が潜在的危険性上回ると判断される場合以外は、本剤を使用すべきでない。（「警告及び使用上の注意（5.6）」及び「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

7.3　CYP3A 及び輸送体たん白に対する誘導剤

CYP3A を強力に誘導し、P-gp も誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、St. John's Wort 等）との併用を避けること（「警告及び使用上の注意（5.6）」及び「臨床薬理（12.3）の項参照）。

7.4　抗凝固剤、NSAIDs 及びアスピリン

エノキサパリン、ワルファリン、アスピリン、クロピドグレル、及び慢性 NSAID と本剤を併用投与した際、出血リスクが増大するおそれがある（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

本剤と他の抗凝固剤との併用は、出血リスクが増大するので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外では、避けること。アスピリン、NSAIDs 又は他の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用時において、失血の徴候及び症状が認められた場合には速やかに評価すること（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。

8　特殊集団における使用

8.1　妊婦

リスクの概要

妊娠中の女性における本剤に関するデータは限られており、薬剤と関連した有害事象の発生リスクについての情報は不十分である。妊娠関連の出血、及び／又は緊急出産の可能性があるため、妊娠中の患者に本剤を使用する場合は、慎重に投与すること。本剤の抗凝固作用は、標準的な凝固検査法でモニタリングすることはできない。妊娠中の女性に本剤を処方する場合は、妊婦に対する本剤の有益性及び危険性、並びに胎児に対する潜在的な危険性を考慮すること（「警告及び使用上の注意（5.2、5.7）」の項参照）。

妊娠中の有害事象は、妊婦の健康状態や薬剤の使用に関係なく発生する。主要な先天性欠損症及び流産の背景リスクは不明である。米国における一般的な集団では、臨床的に確認された妊娠女性における主要な先天性欠損症及び流産の背景リスクはそれぞれ、2～4%及び 15～20%と推定される。

臨床的考察事項

疾患に関連した母体、及び／又は胚・胎児のリスク

妊娠は静脈血栓塞栓症（VTE）の危険因子であり、VTE のリスクは遺伝性又は後天性の血栓形成傾向を有する女性において増加する。血栓塞栓性疾患をゆする妊婦では、子癇前症を含む妊娠合併症のリスクが増大する。母体の血栓塞栓性疾患は、子宮内での成長抑制、胎盤剥離、早期及び晩期妊娠喪失のリスクを増大させる。

胚・胎児／新生児の有害反応

第 Xa 因子阻害薬の薬理活性、及び胎盤通過の可能性のため、胚・胎児及び／又は新生児のどの部位でも出血が発生しうる。

分娩又は出産

妊婦に限らず、抗凝固剤が投与されているすべての患者で出血の危険性があり、分娩又は出産時にその危険性は増加するおそれがある（「警告及び使用上の注意（5.7）」の項参照）。この状況下において本剤の使用を検討する場合は、出血リスクと血栓性イベントのリスクが見合っているべきである。

データ

ヒトにおけるデータ

妊娠中の女性に対する本剤の使用は、管理された適切な臨床試験において検討されておらず、妊娠中の女性に対する用法及び用量は確立されていない。市販後の経験において、リバーロキ

サバンに関連した主要な先天性欠損症又は流産のリスクを判断するには不十分である。*In vitro* の胎盤灌流モデルにおいて、非たん白結合型のリバーロキサバンは速やかにヒトの胎盤を通過した。

動物におけるデータ

動物試験において、リバーロキサバンの胎盤通過性が示されている。胎児の器官形成期にある妊娠ウサギに対して、リバーロキサバンを 10mg/kg 以上の用量で経口投与した場合に、胎児毒性（胚吸収増加、生存胎児数の減少、及び胎児体重の減少）が認められたとの報告がある。この所見の発現用量は、非たん白結合型のリバーロキサバンの曝露量（AUC）で比べた場合、本剤の臨床使用時（最高推奨用量の 20mg/日経口投与時）のおよそ 4 倍に相当する。胎児の器官形成期にある妊娠ラットに対してリバーロキサバンを 120mg/kg の用量で経口投与した場合に胎児体重の減少が認められているが、この所見の発現用量は、非たん白結合型のリバーロキサバンの曝露量で比べた場合、臨床使用時のおよそ 14 倍に相当する。ラットでは、リバーロキサバンを 40mg/kg の用量（非たん白結合型のリバーロキサバンの最大曝露量で比べた場合、臨床使用で 20mg/日経口投与時のおよそ 6 倍に相当）で投与した場合に、周産期にある母動物の出血、母動物及び胎児の死亡が認められている。

8.2 授乳婦

リスクの概要

リバーロキサバンは乳汁中への移行が報告されている。授乳中の子供又は授乳量に対するリバーロキサバンの影響を見極めるにはデータが不十分である。リバーロキサバン及び／又はその代謝物は、ラットの乳汁中に移行することが報告されている。本剤に対する母親の臨床的必要性、並びに本剤又は母体の健康状態による授乳中の乳児に起こりうる副作用を踏まえて、授乳による発達上及び健康上の有益性を考慮すべきである（データ参照）。

データ

動物データ

分娩後 8～10 日の授乳ラットに 3mg/kg の放射性[^{14}C]リバーロキサバンを単回経口投与した場合に、投与後 32 時間までに採取した乳汁サンプル中に総放射能濃度が認められた。投与後 32 時間以内に乳汁中に排泄された放射能の推定量は、母体投与量の 2.1%であった。

8.3 生殖能を有する女性及び男性

生殖能を有する女性が抗凝固療法を必要とする場合は、妊娠計画について医師と相談すること。

8.4 小児

小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者

RECORD 1～RECORD 3 試験の被験者のうち、65 歳以上は約 54%、75 歳を超える被験者は約 15%であった。ROCKET AF 試験では、65 歳以上の被験者は約 77%、75 歳を超える被験者は約 38%であり、EINSTEIN-DVT 試験、EINSTEIN-PE 試験及び EINSTEIN-Extension 臨床試験では、65 歳以上の被験者は約 37%、75 歳を超える被験者は約 16%であった。EINSTEIN CHOICE 試験では、65 歳以上の被験者は約 39%、75 歳を超える被験者は約 12%であった。COMPASS 試験では、65 歳以上の被験者は約 76%、75 歳を超える被験者は約 17%であった。MAGELLAN 試験では、65 歳以上の被験者は約 67%、75 歳を超える被験者は約 37%であった。臨床試験において、高齢者（65 歳以上）における本剤の有効性は、65 歳未満の被験者集団と同様であった。これらの高齢被験者では、血栓性イベント及び出血事象の発現率はいずれも高かった（「臨床薬理（12.3）」及び「臨床試験（14）」の項参照）。

8.6　腎障害

腎障害患者における本剤の薬物動態を検討した試験で、腎機能が正常な被験者と比較して、約 44～64%の曝露量増加、及び薬力学的効果の増強が認められている（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

<u>NVAF</u>

透析を受けていない慢性腎臓病患者

ROCKET AF 試験において、CL_{CR} 30～50mL/min の被験者には本剤 15mg 1 日 1 回投与が、これより腎機能が良い被験者には本剤 20mg 1 日 1 回投与が行われたが、リバーロキサバンの血清中濃度及び臨床結果はいずれも同様であった。CL_{CR} 30mL/min 以下の NVAF 患者は同試験に組入れられなかったが、これらの患者が本剤 15mg 1 日 1 回投与を受けた場合のリバーロキサバンの血清中濃度は、中等度の腎障害の被験者と同様であると考えられる（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

透析中の末期腎疾患患者

本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験では、透析中の末期腎不全（ESRD）の被験者は組み入れられなかった。間歇的血液透析を継続して受けている ESRD 患者に本剤 15mg を 1 日 1 回投与した場合、リバーロキサバン濃度及び薬力学的活性は ROCKET AF 試験で観察されたものと同様であると予想される（「臨床薬理（12.2、12.3）」の項参照）。透析中の ESRD 患者において、これらの濃度が ROCKET AF 試験で示されたのと同様に脳卒中の低減や出血リスクをもたらすかは不明である。

<u>DVT 及び／又は PE の治療及び再発リスクの低減</u>

EINSTEIN プログラムの各試験においては、スクリーニング時の CL_{CR} が 30mL/min 未満であった患者は除外されている。CL_{CR} 30mL/min 未満の患者に対する本剤の投与は避けること。

<u>股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制</u>

RECORD 1～RECORD 3 試験の併合解析より、CL_{CR} 30～50mL/min の患者では出血リスクの増大は認められなかった一方、VTE の増加が示唆された。CL_{CR} 30～50mL/min の患者では、観察を十分に行い、失血の徴候又は症状が認められた場合には速やかに評価すること。CL_{CR} 30mL/min 未満の患者に対する本剤の投与は避けること。

<u>出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制</u>

MAGELLAN 試験において、ベースライン時の CL_{CR} が 30mL/min 未満であった患者は除外された。CL_{CR} が 30mL/min 未満の患者に対する本剤の投与は避けること。

<u>慢性 CAD 又は PAD 患者における主要な心血管イベントのリスクの低減</u>

透析を受けていない慢性腎臓病患者

スクリーニング時に CL_{CR}15mL/min 未満の被験者は COMPASS 試験から除外され、CL_{CR}15～30mL/min の被験者については、利用可能なデータは限られている。CL_{CR}30mL/min 以下の被験者では、本剤 2.5mg を 1 日 2 回投与した場合に、中等度腎機能障害の被験者と同様の曝露量が予想される（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。中等度腎機能障害の被験者における有効性及び安全性は腎機能が維持されている被験者の結果と類似していた。

透析中の末期腎疾患患者

COMPASS 試験において透析中の ESRD 患者で本剤とアスピリンを併用した被験者は組み入れられなかったため、臨床転帰データは利用不可である。間歇的血液透析を継続的に受けている ESRD 患者に本剤 2.5mg を 1 日 2 回投与した場合、リバーロキサバン濃度及び薬力学的活性は COMPASS 試験において中等度の腎機能障害患者で観察されたものと同様であると予想される（「臨床薬理（12.2、12.3）」の項参照）。透析中の ESRD 患者において、これらの濃度が ROCKET AF 試験で認められたような心血管リスクの低減や出血リスクをもたらすかは不明である。

8.7　肝障害

中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）における本剤の薬物動態を検討した試験で、肝機能が正常な被験者と比較して、127%の曝露量（AUC）増加が認められている。

重度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）における安全性と薬物動態の検討は行われていない（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

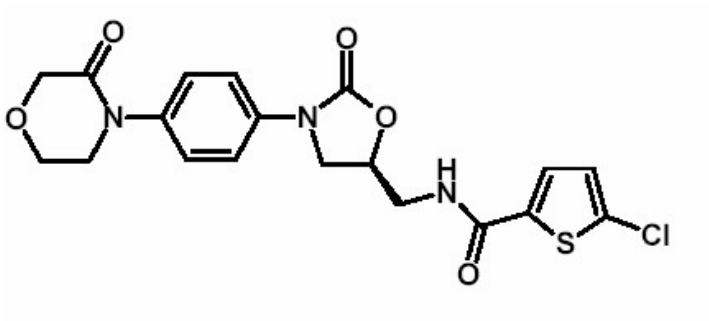
中等度（Child-Pugh 分類 B に相当）～重度（Child-Pugh 分類 C に相当）の肝障害患者及び凝固障害を伴う肝疾患の患者に対する本剤の投与は避けること。

10　過量投与

本剤の過量投与により出血が引き起こされることがある。過量投与に伴う出血性合併症が認められる場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤 50mg 以上の単回投与では、吸収が限られるため、リバーロキサバンの全身曝露量は飽和する。本剤の過量投与時には、リバーロキサバンの吸収を抑えるために活性炭の投与を考慮すること。血漿中たん白結合率が高いので、本剤は血液透析によって除去できない（「警告及び使用上の注意（5.2）」及び「臨床薬理（12.3）」の項参照）。血漿製品に使用により、凝固能に関する臨床検査パラメータが、部分的に回復することがある。リバーロキサバンの抗第 Xa 因子活性に対する中和剤が利用可能である。

11　性状

Xarelto®錠の有効成分リバーロキサバンは第Ｘa 因子（FXa）に対する阻害剤であり、リバーロキサバンの化学名は、5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソ-4-モルホリニル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)-2-チオフェンカルボキサミドである。分子式は $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$、分子量は 435.89 であり、化学構造式は以下のとおりである。



リバーロキサバンは(S)-エナンチオマーであり、無臭で、吸湿性でない、白色～微黄色の粉末である。本品は有機溶媒（アセトン、ポリエチレングリコール 400 等）に溶けにくく、水及び水媒体にはほとんど溶けない。

Xarelto®錠は、1 錠中リバーロキサバン 2.5mg、10mg、15mg 又は 20mg を含有する。賦形剤は、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース及びラウリル硫酸ナトリウムである。Xarelto®錠 2.5mg のコーティング混合物（Opadry® Light Yellow）は、黄色三二酸化鉄、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール 3350（マクロゴール 4000）、酸化チタンを含有する。10mg 及び同 15mg のコーティング混合物（Opadry® Pink 及び Opadry® Red）は三二酸化鉄、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール 3350（マクロゴール 4000）、酸化チタンを含有する。Xarelto®錠 20mg のコーティング混合物

（Opadry® Ⅱ Dark Red）は三二酸化鉄、ポリエチレングリコール 3350（マクロゴール 4000）、ポリビニルアルコール（部分的加水分解物）、タルク及び酸化チタンを含有する。

12　臨床薬理

12.1 作用機序

本剤は、選択的な第Ⅹa 因子阻害剤であり、コファクター（アンチトロンビンⅢ等）を必要とせずに作用を発現する。リバーロキサバンは、遊離型第Ⅹa 因子及びプロトロンビナーゼ活性を阻害する。血小板凝集への直接的な影響はないが、リバーロキサバンの第Ⅹa 因子に対する阻害作用によりトロンビン産生が減少し、間接的にトロンビン誘発性の血小板凝集が阻害される。

12.2 薬力学的効果

本剤の投与により、ヒトにおける第Ⅹa 因子活性は用量依存的に阻害され、プロトロンビン時間（PT：Neoplastin®）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び HepTest®は用量依存的に延長し、抗第Ⅹa 因子活性も影響を受ける。

特殊集団

腎機能障害

リバーロキサバンの全身曝露と薬力学的活性との関係は、対照とする健康被験者と比較して腎機能障害を有する被験者では変化していた。（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照）

表 10　臨床薬理試験による健康被験者と比較した腎機能障害患者におけるリバーロキサバンの薬物動態及び薬力学測定値の増加量（割合）

測定値	パラメータ	クレアチニンクリアランス(mL/min)				
		50～79	30～49	15～29	ESRD患者（透析中）*	ESRD患者(透析後)*
曝露	AUC	44	52	64	47	56
FXa阻害	AUEC	50	86	100	49	33
PT延長	AUEC	33	116	144	112	158

＊　個別の単独試験

PT：プロトロンビン時間、Fxa：凝固因子 Xa、AUC：血漿濃度-時間曲線下面積、AUEC：効果-時間曲線下面積、ESRD：末期腎不全患者

肝機能障害

抗第 Xa 因子活性は、正常な肝機能を有する被験者及び軽度の肝機能障害（Child-Pugh A クラス）において同等であった。より重度の肝機能障害が凝固カスケードに及ぼす影響及びその有効性と安全性との関係については、明確な理解が得られていない。

12.3 薬物動態

吸収

リバーロキサバンの絶対的バイオアベイラビリティには用量依存性がある。2.5mg 及び 10mg の用量では絶対的バイオアベイラビリティは 80～100％であり、食事の影響を受けない。本剤 2.5mg 錠及び 10mg 錠は、食事の有無にかかわらず服用することができる。本剤 20mg 錠の絶食下経口投与時においては、絶対的バイオアベイラビリティは約 66％まで低下したが、20mg の食後投与時の AUC 及び C_{max} は、絶食下投与時に比べてそれぞれ 39％及び 76％上昇し、バイオアベイラビリティの増加が認められた。本剤 15mg 錠及び 20mg 錠は、食後に服用させること（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。

本剤投与後 2～4 時間で最高血中濃度（C_{max}）に到達する。リバーロキサバンの薬物動態は、胃内 pH を変化させる薬剤による影響を受けない。H_2 受容体拮抗剤のラニチジン 150mg 1 日 2 回、あるいは制酸剤の水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤 10mL と本剤 30mg 単回投与を併用した際、及びプロトンポンプ阻害剤のオメプラゾール 40mg 1 日 1 回と本剤 20mg 単回投与を併用した際のいずれにおいても、リバーロキサバンのバイオアベイラビリティ及び曝露量に影響は認められなかった（**図 4**）。

本剤の吸収は、消化管内でリバーロキサバンが放出される部位によって異なる。本剤の粉砕品を、小腸の近位部で放出されるように投与した際に、本剤の錠剤を経口投与した際と比べて、AUC 及び C_{max} にそれぞれ 29％及び 56％の減少が認められた。一方、本剤の粉砕品を、小腸の遠位部又は上行結腸で放出されるように投与した際には、曝露量がさらに低下した。胃より遠位側への投与は、リバーロキサバンの吸収及び曝露量を低下させるので、避けること。

健康被験者 44 例を対象とした試験において、本剤 20mg 錠を粉砕し、アップルソースとともに経口投与した際の平均 AUC 及び C_{max} は、錠剤をそのまま経口投与した際と同程度であった。一方、粉砕した本剤 20mg 錠を水に懸濁して経鼻胃管を通じて投与し、その後流動食を摂取させた際では、錠剤をそのまま経口投与した際と比べて、平均 AUC は同程度であったが、C_{max} は 18％低かった。

分布

ヒト血漿でのたん白結合率は約 92～95％と高く、主にアルブミンと結合する。健康被験者における定常状態の分布容積（Vss）は約 50L である。

代謝

[^{14}C]リバーロキサバン経口投与後において、投与量の約 51%が不活性代謝物として尿中（30%）及び糞中（21%）に排泄された。主要な生体内変換は CYP 3A4/5 及び CYP 2J2 を介する酸化分解及び加水分解である。本剤経口投与後のヒト血漿中における主要な成分は、未変化体であり、主要代謝物及び活性代謝物は存在しなかった。

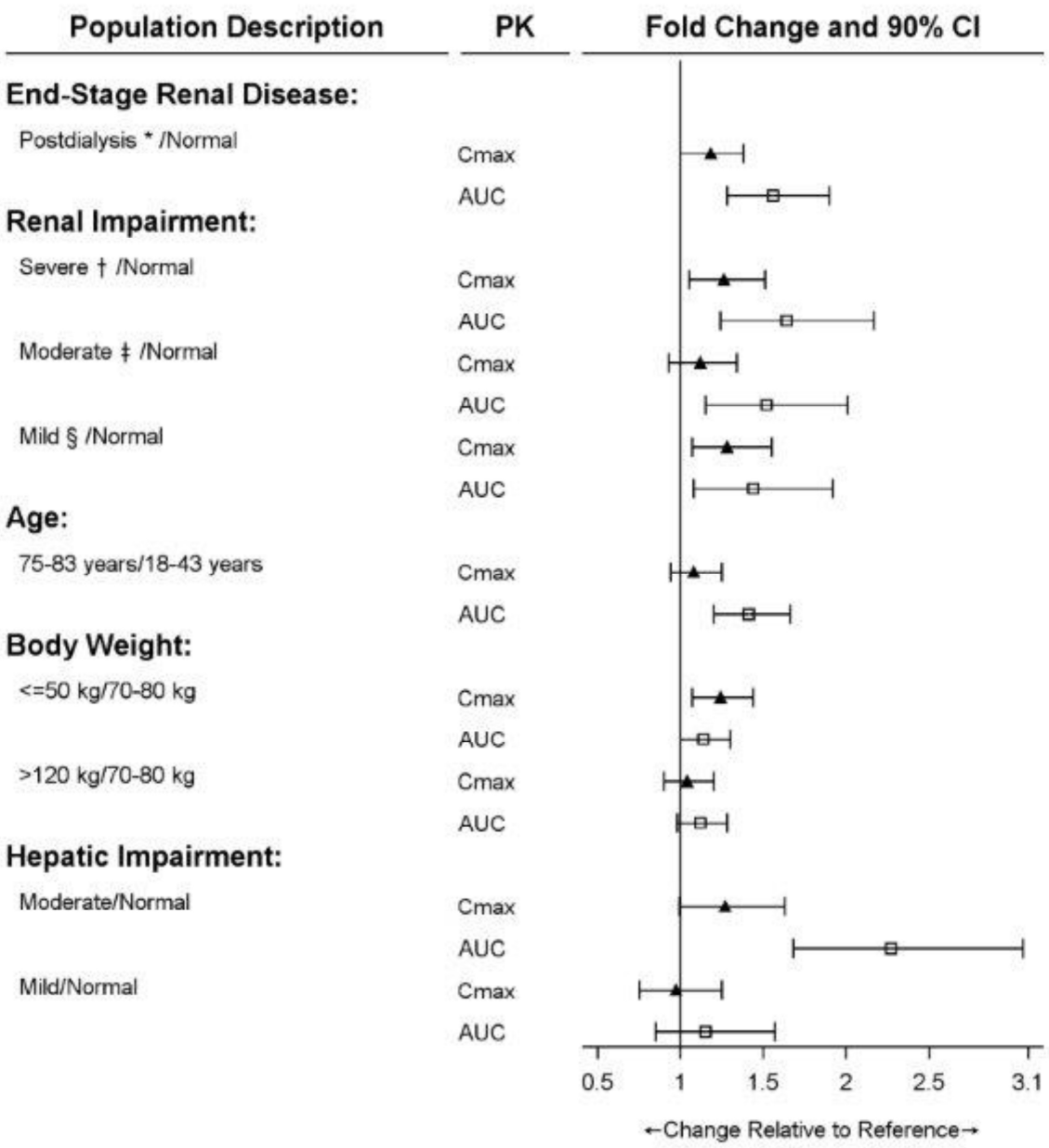
排泄

[^{14}C]リバーロキサバンを用いた第Ⅰ相試験では、約 1/3（36%）が未変化体のまま尿中に排泄され、7%が糞中に未変化体として排泄された。尿中に認められた未変化体は、主に尿細管から能動的に排泄されたものであるが、糸球体ろ過を介した排泄も割合は小さいものの認められている（約 5：1 の割合）。リバーロキサバンは排出輸送体たん白である P-gp 及び ABCG2〔乳癌耐性たん白（Bcrp）とも称される〕の基質であるが、流入輸送体たん白に対するリバーロキサバンの親和性は明らかでない。

健康被験者に本剤を静脈内投与した際におけるリバーロキサバンの全身クリアランスは約 10L/hr であり、本剤は低クリアランス薬に分類される。20～45 歳の健康被験者では、リバーロキサバンの終末相における消失半減期は 5～9 時間であった。

特殊集団

本剤の薬物動態に対する腎機能障害のレベル、年齢、体重及び肝機能障害のレベルによる影響を図 3 に示す。



* ESRD subjects maintained with chronic and stable hemodialysis; reported PK findings are following single dose of rivaroxaban post hemodialysis.
† Creatinine clearance 15 to 29 mL/min.
‡ Creatinine clearance 30 to 49 mL/min.
§ Creatinine clearance 50 to 79 mL/min.

図 3　リバーロキサバンの薬物動態に対する特殊集団の影響

性別

本剤の薬物動態及び薬力学的効果は、性別による影響を受けなかった。

人種

日本人の健康被験者において、中国人を含む他の民族と比べて、平均で 20～40%高い曝露量が認められている。しかしながら、曝露量の差は、体重による補正により小さくなる。

高齢者

60～70 歳の高齢被験者では、本剤の終末相における消失半減期は 11～13 時間であった（「特殊集団における使用（8.5）」の項参照）。

腎障害

健康被験者〔CL_{CR} ＞80mL/min（n=8）〕及び重症度の異なる腎障害患者を対象とした試験において、本剤 10mg 単回投与時の安全性と薬物動態が検討されている（**図 3**）。正常な CL_{CR} を有する健康被験者と比べて、腎障害患者ではリバーロキサバンの曝露量が増加し、薬力学的効果が増強した（「特殊集団における使用（8.6）」の項参照」）。

ESRD 患者における血液透析：4 時間の血液透析終了から 3 時間後（透析後）に ESRD 患者に本剤 15mg を単回投与した場合のリバーロキサバンの全身曝露は、腎機能正常被験者と比較して 56%高くなる（表 10）。透析液流速が 600mL/min 及び血流速度が 320～400mL/min の範囲で 4 時間の血液透析を実施する 2 時間前に投与された場合のリバーロキサバンの全身曝露量は、腎機能正常被験者と比較して 47%高くなる。増加の程度は、本剤 15mg を投与した CL_{CR}15～50mL/min の被験者における増加と同様である。血液透析は、リバーロキサバンの曝露量に重大な影響を与えなかった。この試験において、健康な対象被験者と ESRD 患者間で、たん白結合率は類似していた（86%～89%）。

肝障害

健康被験者（n=16）及び重症度の異なる肝障害患者を対象とした試験において、本剤 10mg 単回投与時の安全性と薬物動態が検討されている（**図 3**）。重度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）における安全性と薬物動態の検討は行われていない。正常な肝機能を有する被験者と比べて、中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）ではリバーロキサバンの曝露量が増加し、薬力学的効果が増強した。（「特殊集団における使用（8.7）」の項参照）

相互作用

In vitro 試験において、リバーロキサバンに関して、主要チトクローム P450（CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2J2 及び 3A）に対する阻害作用並びに、CYP1A2、2B6、2C19 及び 3A に対する誘導作用は認められていない。*In vitro* 試験の成績から、P-gp 及び ABCG2 の輸送体たん白に対して、本剤の阻害作用は弱いことが示されている。

リバーロキサバン曝露の薬物動態に及ぼす併用薬の影響を**図 4** に示した（「相互作用（7）」の項参照）。

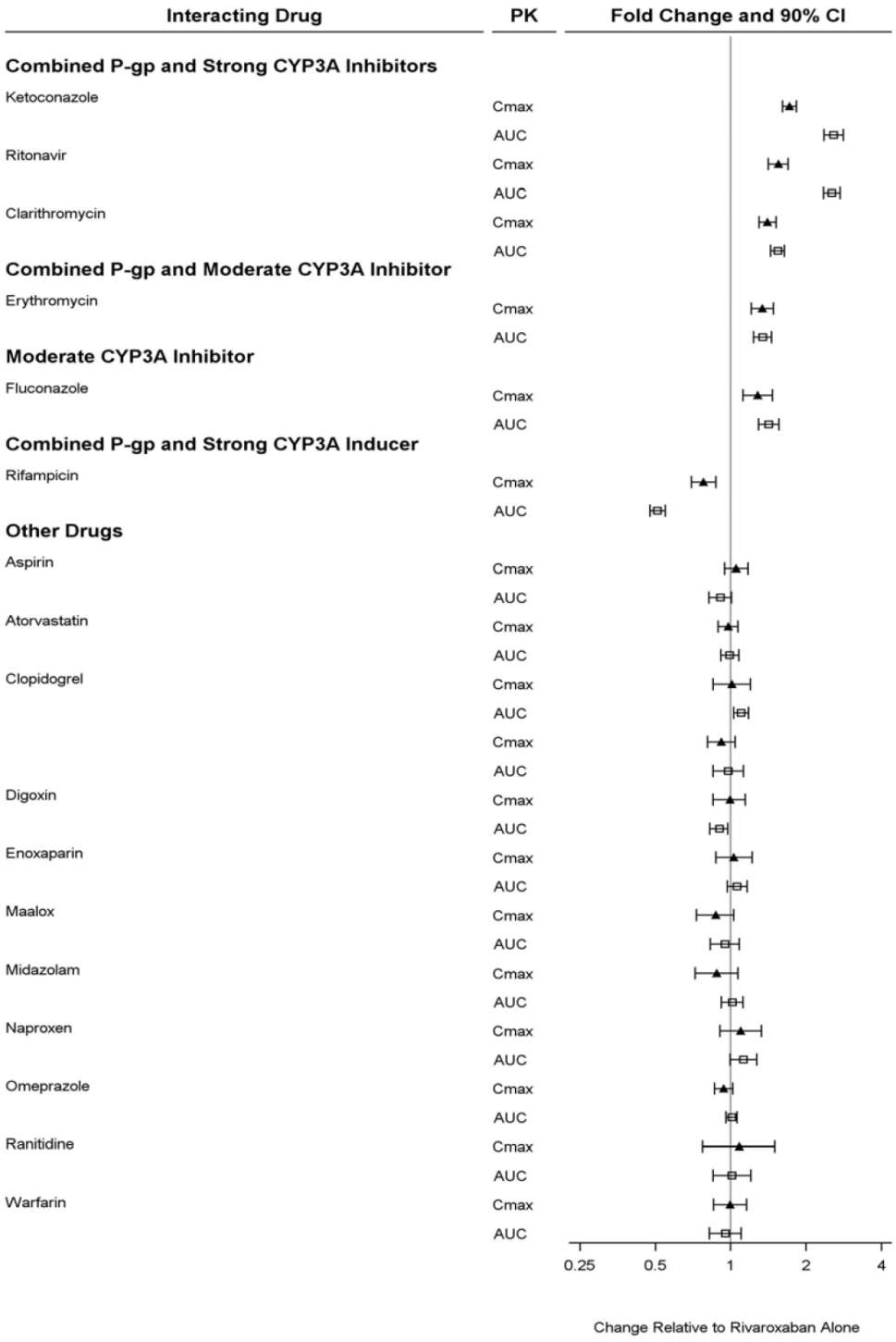


図 4　リバーロキサバンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

抗凝固剤

薬物相互作用試験において、エノキサパリン 40mg の単回皮下投与と本剤 10mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態には影響は認められなかったが、抗第Ｘa 因子活性の相加的な増加が認められた。ワルファリン 15mg の単回投与と本剤 5mg を併用投与した際、リバーロキサバンの薬物動態には影響は認められなかった（**図 4**）が、第Ｘa 因子阻害及び PT に相加的な影響が認められた。

NSAIDs 及びアスピリン

ROCKET AF 試験において、二重盲検期間中におけるアスピリン（100mg まで）との併用は、「重大な出血事象」の発現に対する独立危険因子であることが示されている。NSAIDs は出血を増加させることが知られており、本剤との併用により出血リスクが増大するおそれがある。ナプロキセンあるいはアスピリン（アセチルサリチル酸）によるリバーロキサバンの薬物動態への影響は認められていない（**図 4**）。

クロピドグレル

クロピドグレル（初回量 300mg、維持量 75mg/日）と本剤 15mg（単回投与）の併用については、健康成人を対象とした 2 つの薬物相互作用試験で検討されており、各試験における被験者の約 45%及び 30%において出血時間が 45 分間まで延長した。出血時間の変化は、各薬剤を単独で投与した際の出血時間延長と比較しておよそ 2 倍の大きさであった。両薬剤の薬物動態への影響は認められていない。

チトクローム CYP3A 及び輸送体たん白に対する阻害剤との薬物－疾患相互作用

軽度腎障害（CL_{CR} 50～79mL/min）又は中等度腎障害（CL_{CR} 30～49mL/min）の患者を対象とした薬物動態試験で、エリスロマイシン（P-gp を阻害し CYP3A も中等度に阻害する薬剤）を反復投与した上で、本剤が単回投与された。エリスロマイシン併用下で本剤が投与された軽度腎障害患者及び中等度腎障害患者では、エリスロマイシン非併用下で本剤のみが投与された腎機能が正常な被験者（CL_{CR} ＞80mL/min）と比較して、リバーロキサバンの AUC_{inf} はそれぞれ 76%及び 99%、C_{max} はそれぞれ 56%及び 64%増加した。同様の傾向は、薬力学的効果にも認められた。

12.6　QT/QTc 延長

50 歳以上の健康成人男女被験者を対象とした QT 評価試験において、本剤 15mg 及び 45mg を単回投与した際に、QTc 延長は認められなかった。

13　非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

ラット及びマウスにおける 2 年間強制経口投与がん原性試験において、リバーロキサバンのがん原性を示唆する所見は認められなかった。60mg/kg/日の最高用量を雌雄マウスに投与した場合の非たん白結合型リバーロキサバンの全身曝露量（AUC）は、ヒトに 20mg/日を投与した場合に達成される非たん白結合型の曝露量と比べて、それぞれ 2 倍（雌）及び 1 倍（雄）であった。60mg/kg/日の高用量を雌雄ラットに投与した場合の非たん白結合型リバーロキサバンの AUC は、ヒトにおいて達成される曝露量と比べて、それぞれ 4 倍（雌）及び 2 倍（雄）であった。

細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）、*in vitro* 染色体異常試験〔チャイニーズハムスター由来肺細胞（V79）〕及び *in vivo* マウス小核試験において、本剤の遺伝毒性を示唆する所見は認められなかった。

雌雄ラットに本剤 200mg/kg/日までの用量を投与した場合、ヒトに 20mg/日を投与した場合の最低 13 倍に相当する非たん白結合型のリバーロキサバンの AUC が達成されたが、受（授）胎能障害は認められなかった。

14　臨床試験

14.1 NVAF における脳卒中の発症抑制

NVAF 患者における脳卒中及び非中枢神経系全身性塞栓症の発症リスクの低減に関する第 Xa 因子に対する直接阻害薬である本剤の有効性及び安全性を示す臨床エビデンスとしては、本剤 1 日 1 回経口投与とビタミン K 拮抗薬（VKA）との間で、脳卒中及び心房細動における塞栓症の発症抑制効果を比較した臨床試験（ROCKET AF 試験）［NCT00403767］がある。ROCKET AF 試験は、国際共同、二重盲検試験であり、CL_{CR}＞50mL/min の被験者には本剤 20mg、CL_{CR} 30～50mL/min の被験者には本剤 15mg が 1 日 1 回夕食後に投与され、目標 PT-INR を 2.0～3.0 とする用量調節ワルファリンと比較された。ROCKET AF 試験の被験者は、脳卒中に関して以下の付加的危険因子を 1 つ以上有する。

- 脳卒中（虚血性、又は病型不明）、一過性脳虚血発作（以下、TIA）又は非中枢神経系全身性塞栓症の既往
- あるいは、以下の危険因子を 2 つ以上有するもの
  - 75 歳以上
  - 高血圧
  - 心不全又は左室駆出率≦35％
  - 糖尿病

ROCKET AF 試験は非劣性検証試験であり、脳卒中及び非中枢神経系全身性塞栓症の発症抑制に関して、過去に心房細動患者を対象としてワルファリンについて実施されたプラセボ対照比較試験の成績より推定されるワルファリンの治療効果の 50%以上の有効性を、本剤が有することを確認できるようにデザインされた。

ROCKET AF 試験における総割り付け症例数は 14,264 例であり、治験薬投与期間は中央値で 590 日であった。被験者の平均年齢は 71 歳、平均 $CHADS_2$ スコアは 3.5 ポイントであった。男性被験者の割合は 60%であり、全被験者のうち白人が 83%、アジア人が 13%を占め、黒人の割合は 1.3%であった。脳卒中、TIA 又は非中枢神経系全身性塞栓症の既往を有する患者の割合は 55%であり、スクリーニング前 6 週間に VKA 投与を受けていなかった被験者の割合は 38%であった。合併症としては、高血圧を 91%、糖尿病を 40%、うっ血性心不全を 63%、心筋梗塞の既往を 17%の被験者が有していた。ベースライン時における併用薬剤に関しては、アスピリン（ほとんどの症例における用量は 100mg 以下）の投与を 37%の被験者が受けており、クロピドグレルの投与を受けていた被験者も少数認められた。地域別にみた被験者の内訳は、東ヨーロッパ 39%、北アメリカ 19%、アジア、オーストラリア及びニュージーランド 15%、西ヨーロッパ 15%、ラテンアメリカ 13%であった。ワルファリン群に割り付けられた被験者において、PT-INR 値が目標範囲（2.0～3.0）内に入っていた期間割合（TTR：Time in Target Range）は平均で 55%であり、試験開始後の最初の数ヵ月間における TTR はこれより低値であった。

ROCKET AF 試験においては、有効性主要評価項目とした脳卒中（病型を問わない）又は非中枢神経系全身性塞栓症の複合エンドポイントの初回発現までの時間に関して、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された〔ハザード比：0.88（95%信頼区間：0.74～1.03）〕。ワルファリンに対する本剤の優越性は検証されなかった。本剤を十分に管理されたワルファリン治療と比較した場合の成績は、限られている。

有効性主要評価項目とした複合エンドポイント及びその構成要素に関する成績を**表 11** に示す。

表 11　ROCKET AF 試験における脳卒中及び全身性塞栓症の発現率
（Intent-to-treat 解析対象集団）

	Xarelto		ワルファリン		Xarelto/ ワルファリン
評価項目	**N=7,081 n（%）**	**発現率 (/100 患者年)**	**N=7,090 n（%）**	**発現率 (/100 患者年)**	**ハザード比 (95%信頼区間)**
有効性主要評価項目*	269（3.8）	2.1	306（4.3）	2.4	0.88 (0.74～1.03)
脳卒中	253（3.6）	2.0	281（4.0）	2.2	
出血性脳卒中†	33（0.5）	0.3	57（0.8）	0.4	
虚血性脳卒中	206（2.9）	1.6	208（2.9）	1.6	
脳卒中病型不明	19（0.3）	0.2	18（0.3）	0.1	
非中枢神経系全身性塞栓症	20（0.3）	0.2	27（0.4）	0.2	

* 脳卒中（病型を問わない）又は非中枢神経系全身性塞栓症の複合エンドポイント。
試験終了の施設通知日までに、すべての無作為割り付け症例より集計されたデータに基づく。
†試験終了の施設通知日までに、すべての無作為割り付け症例で認められた事象で、原発性の出血性脳卒中と確定診断されたもの。

図 5 に、本剤群及びワルファリン群における有効性主要評価項目としたイベントの割り付け時から初回発現までの期間を示す。

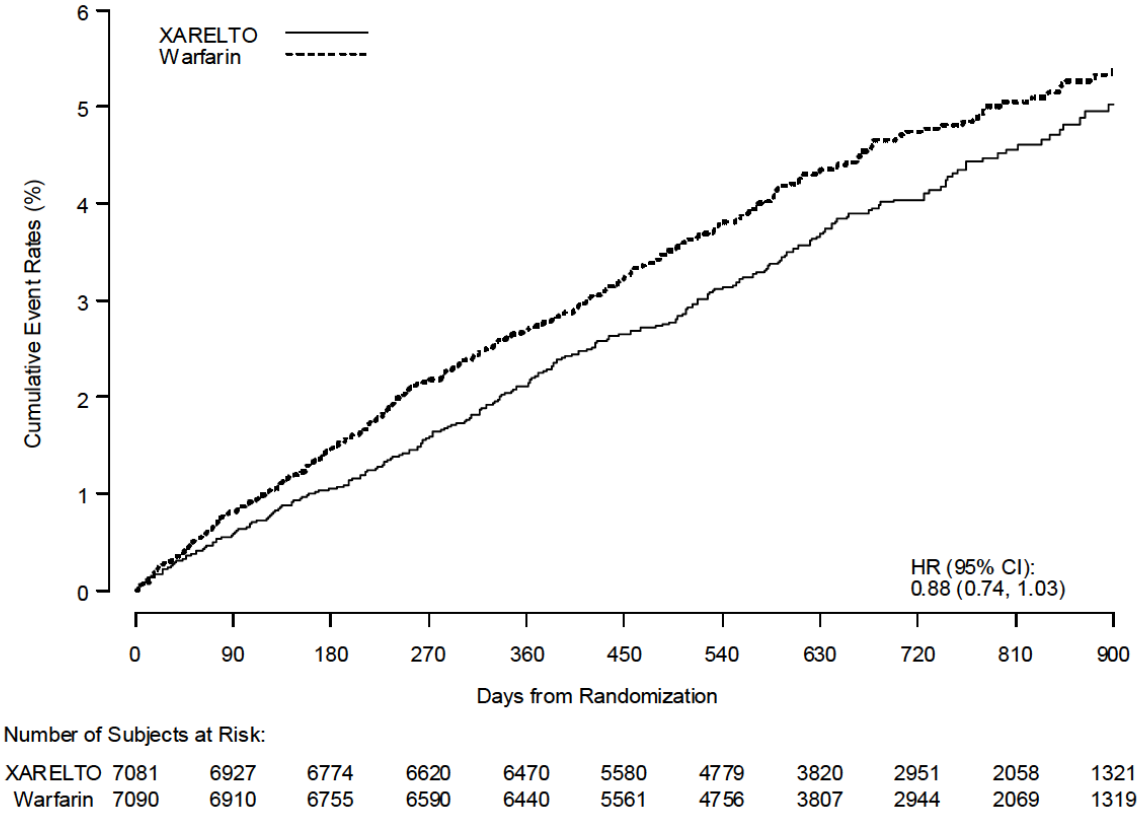
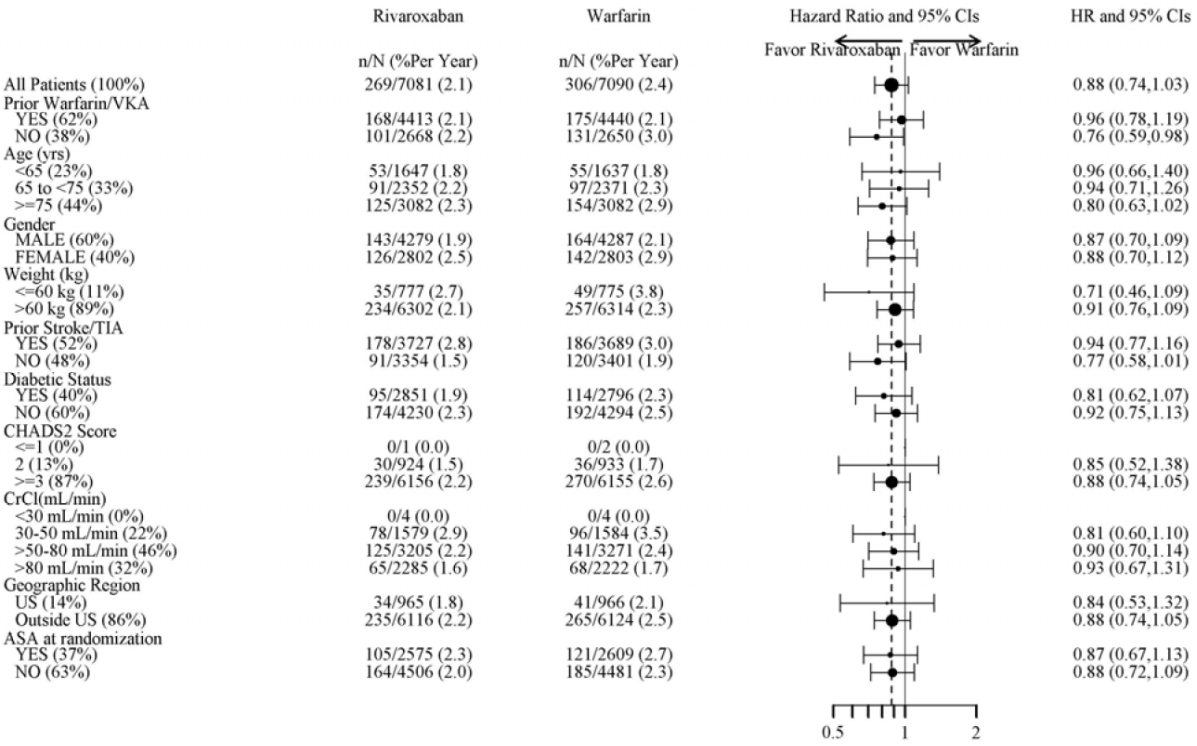


図 5　脳卒中（病型を問わない）又は非中枢神経系全身性塞栓症のいずれかの初回発現までの期間（Intent-to-treat 解析対象集団）

図 6 に主要な部分集団における脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症の発現リスクを示す。



注）事前に規定したベースライン特性別に部分集団解析の結果を示した（“Diabetic status”は事前に規定した特性ではないが、$CHADS_2$スコアにおける一つの基準である）。95%信頼区間は、多重性を考慮したものでなく、他の要因調整後における特定の要因が及ぼす影響を反映するものでもない。部分集団間における均一性・不均一性について、解釈は控えめに行うべきである。

図 6　ROCKET AF 試験におけるベースライン特性別にみた脳卒中又は非中枢神経系全身性塞栓症の発現リスク（Intent-to-treat 解析対象集団）*

＊　試験終了の施設通知日までに、すべての無作為割り付け症例より集計されたデータに基づく。

本剤の有効性は、主な部分集団において、概ね一貫して示された。

ROCKET AF 試験の治験実施計画書においては、治験薬投与の中止後における抗凝固療法に関する規定は設定されていなかったが、治験薬投与終了後は、ワルファリン群の被験者には主にワルファリン治療が継続された。本剤群の被験者は、ワルファリンと本剤の併用が行われることなく、主にワルファリン治療に切り替えられ、本剤の投与終了後 PT-INR が治療域に達するまでの間、適切な抗凝固療法が実施されなかった。治験薬投与終了後の 28 日間において、本剤群 4,637 例中 22 例、及びワルファリン群 4,691 例中 6 例が脳卒中を発症した。

ROCKET AF 試験において、数名の被験者が心房細動治療のために電気的除細動を受けていたが、除細動後の脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に対する本剤の有用性は明らかではない。

14.2 DVT 及び／又は PE の治療

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験

DVT 及び PE の治療に関しては、国際共同、非盲検、非劣性検証試験である EINSTEIN-DVT 試験［NCT00440193］及び EINSTEIN-PE 試験［NCT00439777］で検討が行われ、本剤（初期 3 週間は 15mg 1 日 2 回食後に投与、その後は 20mg 1 日 1 回食後に投与）がエノキサパリン/VKA（初期は最低 5 日間、エノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回との併用下で VKA を投与し、PT-INR が目標範囲の 2.0～3.0 に達した後は VKA のみを継続投与）と比較された。塞栓摘除術の施行、下大静脈フィルター挿入又は血栓溶解剤を必要とした患者、並びに CL_{CR} 30mL/min 未満、臨床的に問題となる肝障害、又は活動性出血の患者は、これら試験の対象から除外された。治験薬の予定投与期間は、無作為割り付け時における治験担当医師の判断に基づき、3、6 又は 12 ヵ月間のいずれかとされた。

合計 8,281 例の被験者が 2 試験（EINSTEIN-DVT 試験：3,449 例、EINSTEIN-PE 試験：4,832 例）に組入れられた。治験薬投与期間（平均値）は本剤群 208 日、エノキサパリン/VKA 群 204 日であった。被験者の平均年齢は約 57 歳であり、男性被験者の割合は 55%であった。全被験者のうち白人が 70%、アジア人が 9%を占め、黒人の割合は約 3%であった。EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験における本剤群の被験者のうち、約 73%及び 92%は非経口抗凝固剤を用いる初期治療を 2 日間（中央値）受けており、エノキサパリン/VKA 群の被験者は 8 日間（中央値）受けていた。各群ともに約 12%の被験者が、治験薬投与下でアスピリンの併用投与を受けていた。エノキサパリン/VKA 群に割り付けられた被験者において、PT-INR 値が目標範囲（2.0～3.0）内に入っていた未調整 TTR は、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験において、それぞれ平均で 58%及び 60%であり、試験開始後の最初の 1 ヵ月間ではこれより低値であった。

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験では、49%の被験者がベースライン時に特発性の DVT 又は PE を発症していた。危険因子としては、DVT/PE の既往を 19%、最近の手術又は外傷を 18%、活動性の制限を 16%、エストロゲン含有製剤の使用を 8%、血栓性素因を 6%、進行癌を 5%の被験者が有していた。

EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験では、有効性主要評価項目である再発性 DVT、致死的又は非致死的 PE の複合エンドポイントの初回発現までの時間に関して、本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された〔EINSTEIN-DVT 試験のハザード比：0.68（95%信頼区間：0.44～1.04）、EINSTEIN-PE 試験のハザード比：1.12（95%信頼区間：0.75～1.68）〕。各試験における 95%信頼区間での非劣性の許容限界値は、ハザード比 2.0 とされた。

有効性主要評価項目とした複合エンドポイント及びその構成要素に関する成績を**表 12** に示す。

表 12　EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験における有効性主要評価項目に関する成績（intent-to-treat 解析対象集団）

評価項目	Xarelto 20mg†	エノキサパリン/VKA†	Xarelto vs エノキサパリン/VKA ハザード比 (95%信頼区間)
EINSTEIN-DVT 試験	**N=1,731 n (%)**	**N=1,718 n (%)**	
有効性主要評価項目*	36 (2.1)	51 (3.0)	0.68 (0.44～1.04)
死亡（PE によるもの）	1 (＜0.1)	0	
死亡（PE による可能性を否定できないもの）	3 (0.2)	6 (0.3)	
症候性 PE 及び DVT	1 (＜0.1)	0	
症候性 PE のみの再発	20 (1.2)	18 (1.0)	
症候性 DVT のみの再発	14 (0.8)	28 (1.6)	
EINSTEIN-PE 試験	**N=2,419 n (%)**	**N=2,413 n (%)**	
有効性主要評価項目*	50 (2.1)	44 (1.8)	1.12 (0.75～1.68)
死亡（PE によるもの）	3 (0.1)	1 (＜0.1)	
死亡（PE による可能性を否定できないもの）	8 (0.3)	6 (0.2)	
症候性 PE 及び DVT	0	2 (＜0.1)	
症候性 PE のみの再発	23 (1.0)	20 (0.8)	
症候性 DVT のみの再発	18 (0.7)	17 (0.7)	

＊　有効性主要解析は、実際の治験薬投与期間に関わらず、無作為割り付けから治験薬投与期間（3、6 又は 12 ヵ月間）終了までに確認されたすべてのイベントを対象とした。同一の症例が複数回のイベント発現を経験した場合があるが、当該症例は複数の構成要素の集計に含められた。

†　EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験における検討用法・用量：
本剤群では、本剤 15mg 1 日 2 回 3 週間投与の後に、20mg 1 日 1 回投与が行われた。エノキサパリン/VKA 群では、PT-INR の管理目標を 2.5（範囲：2.0～3.0）として用量調節 VKA の投与が行われ、PT-INR が管理目標に達するまで、エノキサパリン 1mg/kg 1 日 2 回投与が行われた。

図 7 及び**図 8** に、EINSTEIN-DVT 試験及び EINSTEIN-PE 試験の 2 群における有効性主要評価項目としたイベントの発現に関して、割り付け時から初回発現までの期間を示す。

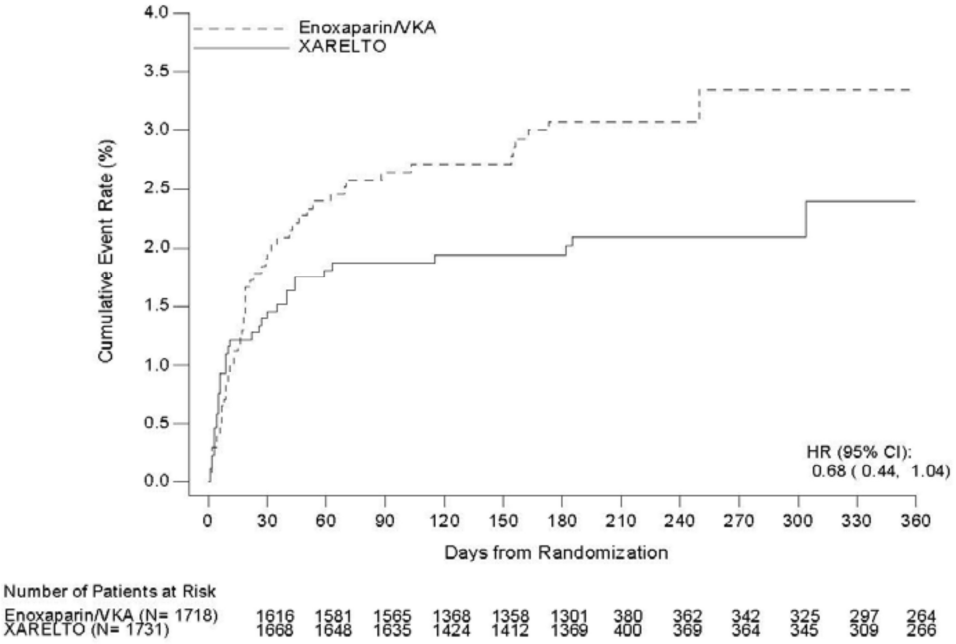


図 7　再発性 DVT、非致死的 PE 又は致死的 PE の複合エンドポイントのいずれかの初回発現までの期間（EINSTEIN-DVT 試験、intent-to-treat 解析対象集団）

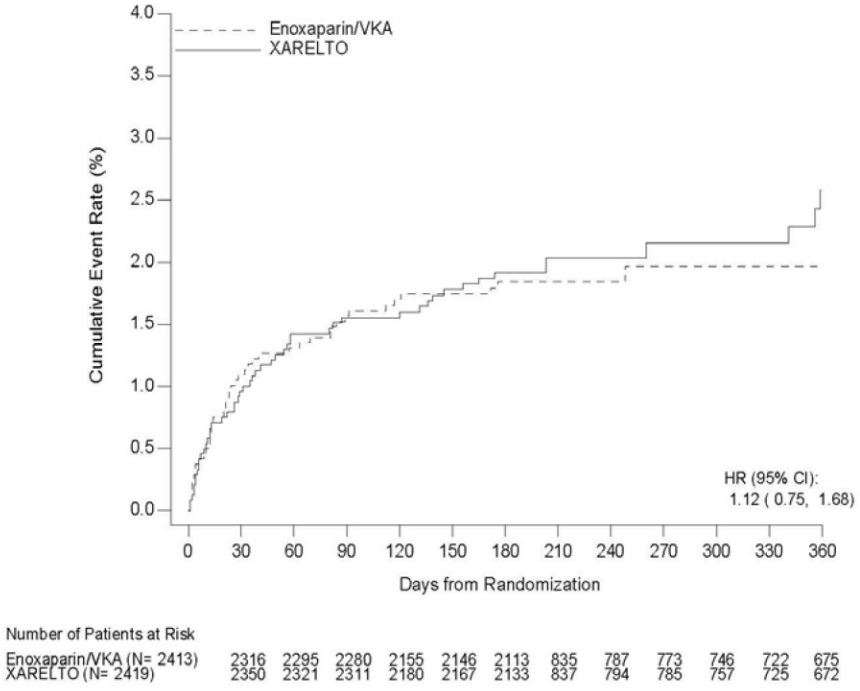


図 8　再発性 DVT、非致死的 PE 又は致死的 PE の複合エンドポイントのいずれかの初回発現までの期間（EINSTEIN-PE 試験、intent-to-treat 解析対象集団）

14.3 DVT 及び／又は PE の再発リスクの低減

EINSTEIN CHOICE 試験

DVT 及び PE の再発リスクの低減に関しては、国際共同、二重盲検、優越性検証試験である EINSTEIN CHOICE 試験［NCT02064439］において、DVT 又は PE のイベント発症後急性期より 6～12 ヵ月間の抗凝固療法を終えた患者を対象に、本剤（10mg 又は 20mg 1 日 1 回食後に投与）がアセチルサリチル酸 100mg（アスピリン）1 日 1 回投与と比較された。治験薬の予定投与期間は、12 ヵ月間までとされた。治療用量での抗凝固療法継続の適応となる患者は除外した。

本剤 10mg とアスピリンとの間の方が、本剤 20mg とアスピリンとの間よりも、良好なベネフィットとリスクが示されたため、本剤 10mg 投与のデータのみを以下に示す。

合計 2,275 人の被験者が本剤及びアスピリン群のいずれかに割り付けられ、治験薬投与期間は中央値で 290 日であった。被験者の平均年齢は約 59 歳であり、男性被験者の割合は 56%であった。全被験者のうち白人が 70%、アジア人が 14%を占め、黒人の割合は約 3%であった。EINSTEIN CHOICE 試験では、51%の被験者が DVT のみ、33%が PE のみ、16%が PE 及び DVT の両方を発症していた。危険因子としては、特発性の VTE を 43%、DVT/PE の既往を 17%、術後又は外傷直後を 12%、長期間にわたる活動性の制限を 10%、エストロゲン含有薬物の使用を 5%、血栓性素因を 6%、第 V 因子 Leiden 遺伝子変異を 4%、進行癌を 3%の被験者が有していた。

EINSTEIN CHOICE 試験では、有効性主要評価項目である再発性 DVT 又は致死的又は非致死的 PE の複合エンドポイントの初回発現までの時間に関して、本剤のアスピリン 100mg に対する優越性が検証された。

有効性主要評価項目とした複合エンドポイント及びその構成要素に関する成績を**表 13** に示す。

表 13　EINSTEIN CHOICE 試験における有効性主要評価項目に関する成績（最大の解析対象集団）

評価項目	Xarelto 10mg N=1,127 n（%）	アセチルサリチル酸（アスピリン） 100mg N=1,131 n（%）	Xarelto 10mg vs アスピリン 100mg ハザード比 （95%信頼区間）
有効性主要評価項目*	13（1.2）	50（4.4）	0.26 （0.14～0.47） p<0.0001
症候性 DVT の再発	8（0.7）	29（2.6）	
症候性 PE の再発	5（0.4）	19（1.7）	
死亡（PE によるもの）	0	1（<0.1）	
死亡（PE による可能性を否定できないもの）	0	1（<0.1）	

＊　有効性主要解析は、実際の治験薬投与期間に関わらず、無作為割り付けから治験薬投与期間（12 ヵ月間）終了までに確認されたすべてのイベントを対象とした。有効性主要評価項目とした個々のエンドポイントの構成要素はイベントの初回発現である。

PE：肺塞栓症、DVT：深部静脈血栓症

図 9 に、EINSTEIN CHOICE 試験の 2 群における有効性主要評価項目としたイベントの発現に関して、割り付け時から初回発現までの期間を示す。

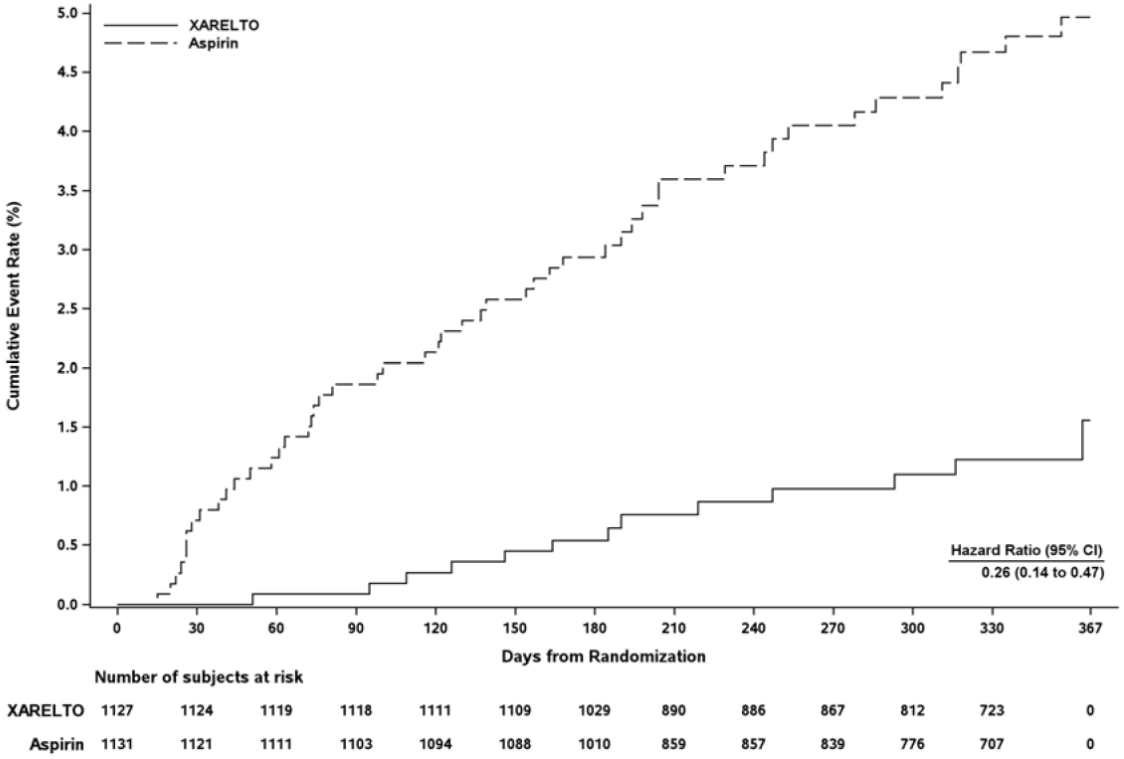


図 9　再発性 DVT、非致死的 PE 又は致死的 PE の複合エンドポイントのいずれかの初回発現までの期間（EINSTEIN CHOICE 試験、最大の解析対象集団）

14.4 股関節置換術又は膝関節置換術施行患者における DVT の発症抑制

待機的股関節全置換術又は膝関節全置換術施行患者を対象とした無作為化、二重盲検比較試験（RECORD 1、RECORD 2 及び RECORD 3）［NCT00329628、NCT00332020、NCT00361894］では、本剤の VTE 発症抑制効果が、継続治療期間も含めて検討された。これらの試験では、本剤群 4,487 例、エノキサパリン群 4,524 例の合計 9,011 例の被験者が組み入れられた。

待機的股関節全置換術施行患者を対象とした 2 つの無作為化、二重盲検比較試験（RECORD 1 及び RECORD 2）では、本剤 10mg 1 日 1 回投与とエノキサパリン 40mg 1 日 1 回投与が比較された。本剤の初回投与は手術創縫合後最低 6～8 時間経過した後より（被験者の約 90%は手術創縫合後 6～10 時間経過した後に投与開始）行われ、エノキサパリンの初回投与は手術の 12 時間前に行われた。これら 2 試験においては、合計 6,727 例の被験者が本剤群及びエノキサパリン群のいずれかに割り付けられ、このうち 6,579 例が治験薬の投与を受けた。被験者の年齢（平均±

標準偏差）は 63±12.2 歳（範囲：18～93 歳）で、65 歳以上の被験者の割合は 49%、女性被験者の割合は 55%であった。全被験者のうち、白人が 82%以上、アジア人が 7%を占め、黒人は 2%未満であった。試験からは、段階的に両側の股関節全置換術が施行される患者、計算値 CL_{CR} ＜30mL/min の重度の腎障害のある患者、臨床的に問題となる肝疾患（肝炎又は肝硬変）のある患者は除外された。治験薬投与期間（平均±標準偏差）は、RECORD 1 試験では本剤群 33.3±7.0 日、エノキサパリン群 33.6±8.3 日であった。RECORD 2 試験では本剤群 33.5±6.9 日、エノキサパリン群 12.4±2.9 日であり、エノキサパリン群では二重盲検治療期間のうち、投与 13 日目以降は本剤のプラセボ錠が継続して経口投与された。RECORD 1 及び RECORD 2 試験における有効性の成績を、**表 14** に示す。

表 14　股関節全置換術施行患者における有効性に関する主な成績
（modified intent-to-treat 解析対象集団）

	RECORD 1			RECORD 2		
治験薬及び用法・用量	**Xarelto 10mg 1 日 1 回**	**エノキサパリン 40mg 1 日 1 回**	**RRR*、p 値**	**Xarelto 10mg 1 日 1 回**	**エノキサパリン† 40mg 1 日 1 回**	**RRR*、p 値**
症例数	**N=1,513**	**N=1,473**		**N=834**	**N=835**	
全 VTE	17（1.1%）	57（3.9%）	71%（95%CI：50～83）、p＜0.001	17（2.0%）	70（8.4%）	76%（95%CI：59～86）、p＜0.001
全 VTE の構成要素						
近位 DVT	1（0.1%）	31（2.1%）		5（0.6%）	40（4.8%）	
遠位 DVT	12（0.8%）	26（1.8%）		11（1.3%）	43（5.2%）	
非致死的 PE	3（0.2%）	1（0.1%）		1（0.1%）	4（0.5%）	
死亡（理由を問わない）	4（0.3%）	4（0.3%）		2（0.2%）	4（0.5%）	
症例数	**N=1,600**	**N=1,587**		**N=928**	**N=929**	
重大な VTE‡	3（0.2%）	33（2.1%）	91%（95%CI：71～97）、p＜0.001	6（0.7%）	45（4.8%）	87%（95%CI：69～94）、p＜0.001
症例数	**N=2,103**	**N=2,119**		**N=1,178**	**N=1,179**	
症候性 VTE	5（0.2%）	11（0.5%）		3（0.3%）	15（1.3%）	

VTE：静脈血栓塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症
＊　RRR：相対リスク減少率、95%CI:95%信頼区間
†　RECORD 2 試験では、エノキサパリン群のプラセボ投与期間のイベントを含む。
‡　近位 DVT、非致死的 PE 又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント

待機的膝関節全置換術施行患者を対象とした無作為化、二重盲検比較試験（RECORD 3）では、本剤 10mg 1 日 1 回投与とエノキサパリン 40mg 1 日 1 回投与が比較された。本剤の初回投与は手術創縫合後最低 6～8 時間経過した後より（被験者の約 90%は手術創縫合後 6～10 時間経過

した後に投与開始）行われ、エノキサパリンの初回投与は手術の 12 時間前に行われた。被験者の年齢（平均±標準偏差）は 68±9.0 歳（範囲：28～91 歳）で、65 歳以上の被験者の割合は 66%、女性被験者の割合は 68%であった。全被験者のうち、白人が 81%を占め、アジア人は 7%未満、黒人は 2%未満であった。試験からは、計算値 CL_{CR}＜30mL/min の重度の腎障害のある患者、臨床的に問題となる肝疾患（肝炎又は肝硬変）のある患者は除外された。治験薬投与期間（平均±標準偏差）は、本剤群 11.9±2.3 日、エノキサパリン群 12.5±3.0 日であった。RECORD 3 試験における有効性の成績を、**表 15** に示す。

表 15　膝関節全置換術施行患者における有効性に関する主な成績
（modified intent-to-treat 解析対象集団）

	RECORD 3		
治験薬及び用法・用量	**XARELTO 10mg 1 日 1 回**	**エノキサパリン 40mg 1 日 1 回**	**RRR*, p 値**
症例数	**N=813**	**N=871**	
全 VTE	79（9.7%）	164（18.8%）	48%（95%CI：34～60），p＜0.001
全 VTE の構成要素			
近位 DVT	9（1.1%）	19（2.2%）	
遠位 DVT	74（9.1%）	154（17.7%）	
非致死的 PE	0	4（0.5%）	
死亡（理由を問わない）	0	2（0.2%）	
症例数	**N=895**	**N=917**	
重大な VTE†	9（1.0%）	23（2.5%）	60%（95%CI：14～81）、p=0.024
症例数	**N=1,206**	**N=1,226**	
症候性 VTE	8（0.7%）	24（2.0%）	

VTE：静脈血栓塞栓症、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症
＊　RRR：相対リスク減少率、95%CI:95%信頼区間
†　近位 DVT、非致死的 PE 又は VTE 関連死亡の複合エンドポイント

14.5 出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制

出血のリスクの高くない血栓塞栓性合併症のリスクのある急性内科疾患患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発症抑制に関しては、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験である MAGELLAN 試験において本剤の有効性と安全性が評価された。MAGELLAN 試験では、急性内科疾患により入院した患者における入院中及び退院後の VTE 発症に対する本剤の抑制効果が、エノキサパリンと比較された[NCT00571649]。MAGELLAN 試験で適格とされた被験者は、急性内科疾患のために入院した 40 歳以上の患者で、中等度又は重度の活動性の制限に加え、VTE の追加的危

険因子を有した。以下の VTE 危険因子のいずれか 1 つ以上を有する患者を、VTE 発症リスクがある集団とみなした。（危険因子：長期の活動性の制限、75 歳以上、癌の既往歴、VTE の既往歴、心不全の既往歴、血栓性素因、入院を必要とする急性感染症、及び BMI 値が 35kg/㎡以上）入院の原因には、心不全、活動性癌、急性虚血性脳卒中、急性感染症及び炎症性疾患、及び急性呼吸不全が含まれた。被験者は、入院中より開始し本剤 10mg の 1 日 1 回投与を退院後も継続し、合計 35±4 日間の投与を受ける（n=4050）、あるいはエノキサパリン 40mg 1 日 1 回の投与を入院中 10±4 日間受け、退院後はプラセボの投与を受ける（n=4051）のいずれかの治療に無作為割り付けされた。

MAGELLAN 試験における有効性主要評価項目は、下肢の無症候性近位深部静脈血栓症（DVT）、下肢の症候性近位又は遠位 DVT、症候性非致死性肺塞栓症（PE）、及び静脈血栓塞栓症（VTE）に関連する死亡のいずれかの複合エンドポイントであった。

合計 6,024 例の患者が、有効性主要評価項目により評価された（2,967 例は本剤 10mg1 日 1 回投与、及び 3,057 例はエノキサパリン／プラセボ投与）。平均年齢は 68.9 歳であり、75 歳以上の被験者は全体の 37.1%であった。VTE 危険因子である、試験登録時に重度の活動性の制限（99.9%）、D ダイマー値が正常上限値（ULN）の 2 倍を超える（43.7%）、心不全の既往歴（35.6%）、BMI 値が 35kg/㎡以上（15.2%）、慢性静脈機能不全（14.9%）、急性感染症（13.9%）、重度の静脈瘤（12.5%）、癌の既往歴（16.2%）、VTE の既往歴（4.5%）、ホルモン補充療法（1.1%）、血栓性素因（0.3%）、最近の大手術（0.8%）、及び最近の重度の外傷（0.2%）を含んだ。被験者の 54.7%が男性であり、白人 68.2%、アジア人 20.4%、黒人 1.9%、及びその他 5.3%であった。入院理由は、急性感染症（43.8%）、NYHA クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全（33.2%）、急性呼吸不全（26.4%）、急性虚血性脳卒中（18.5%）、及び急性炎症性疾患（3.4%）であった。

有効性主要評価項目とその構成要素について、事前に規定した有効性解析対象集団〔modified Intent-to-treat（mITT）解析対象集団における成績を**表 16** に示す。約 25%の患者が、超音波検査評価なし（13.5%）、35 日時点での不十分な評価（8.1%）、又は治験薬投与の不足を主たる理由として、この解析から除外された。

表 16　MAGELLAN 試験における 35 日目（modified Intent-to-Treat）及び 10 日目（PP）時点の有効性の結果

1 日目から 35 日目の事象 mITT 解析集団	**XARELTO 10mg N=2,967 n(%)**	**エノキサパリン 40mg プラセボ N=3,057 n(%)**	**RR (95%CI)**
35 日目時点の主要な複合エンドポイント	131（4.4%）	175（5.7%）	0.77 (0.62, 0.96)
症候性非致死的 PE	10（0.3%）	14（0.5%）	
下肢における症候性 DVT	13（0.4%）	15（0.5%）	
下肢における無症候性近位 DVT	103（3.5%）	133（4.4%）	
VTE 関連死	19（0.6%）	30（1.0%）	
1 日目から 10 日目の事象 PP 解析集団	**XARELTO 10mg N=2,938 n(%)**	**エノキサパリン 40mg N=2,993 n(%)**	**RR (95%CI)**
10 日目時点の主要な複合エンドポイント	78（2.7%）	82（2.7%）	0.97 (0.71, 1.31)
症候性非致死的 PE	6（0.2%）	2（＜0.1%）	
下肢における症候性 DVT	7（0.2%）	6（0.2%）	
下肢における無症候性近位 DVT	71（2.4%）	71（2.4%）	
VTE 関連死	3（0.1%）	6（0.2%）	
mITT 解析集団と死亡	**N=3,096 n(%)**	**N=3,169 n(%)**	**RR (95%CI)**
35 日目時点のその他複合エンドポイント	266（8.6%）	293（9.2%）	0.93 (0.80, 1.09)
症候性非致死的 PE	10（0.3%）	14（0.4%）	
下肢における症候性 DVT	13（0.4%）	15（0.5%）	
下肢における無症候性近位 DVT	103（3.3%）	133（4.2%）	
死亡（理由を問わない）	159（5.1%）	153（4.8%）	

mITT：modified Intent-to-Treat、PP：per protocol、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、VTE：静脈血栓塞栓症、CI：信頼区間、RR：相対リスク

気管支拡張症／肺空洞形成、活動性癌、2 剤併用する抗血小板療法、又は活動性胃十二指腸潰瘍、又は過去 3 ヵ月間の出血（19.4%）を有する患者はすべて、エノキサパリン／プラセボと比較して本剤により過剰な出血があったため、この基準に合致する患者は、以下に示す解析から除外した。

表 17 に出血のリスクの高くないサブグループにおける有効性の結果を示す。

表 17　MAGELLAN 試験*における 35 日目（modified Intent-to-Treat）及び 10 日目（PP）時点の出血のリスクの高くない患者に関する有効性の結果

1 日目から 35 日目の事象 mITT 解析集団	**XARELTO 10mg N=2,419 n(%)**	**エノキサパリン 40mg プラセボ N=2,506 n(%)**	**RR (95%CI)**
35 日目時点の主要な複合エンドポイント	94（3.9%）	143（5.7%）	0.68 (0.53, 0.88)
症候性非致死的 PE	7（0.3%）	10（0.4%）	
下肢における症候性 DVT	9（0.4%）	10（0.4%）	
下肢における無症候性近位 DVT	73（3.0%）	110（4.4%）	
VTE 関連死	15（0.6%）	26（1.0%）	
1 日目から 10 日目の事象 PP 解析集団	**XARELTO 10mg N=2,385 n(%)**	**エノキサパリン 40mg N=2,433 n(%)**	**RR (95%CI)**
10 日目時点の主要な複合エンドポイント	58（2.4%）	72（3.0%）	0.82 (0.58, 1.15)
症候性非致死的 PE	5（0.2%）	2（＜0.1%）	
下肢における症候性 DVT	6（0.3%）	4（0.2%）	
下肢における無症候性近位 DVT	52（2.2%）	62（2.5%）	
VTE 関連死	2（＜0.1%）	6（0.2%）	
mITT 解析集団と死亡	**N=2,504 n(%)**	**N=2,583 n(%)**	**RR (95%CI)**
35 日目時点のその他複合エンドポイント	184（7.3%）	225（8.7%）	0.84 (0.70, 1.02)
症候性非致死的 PE	7（0.3%）	10（0.4%）	
下肢における症候性 DVT	9（0.4%）	10（0.4%）	
下肢における無症候性近位 DVT	73（2.9%）	110（4.3%）	
死亡（理由を問わない）	107（4.3%）	112（4.3%）	

＊　出血のリスクの高い患者（気管支拡張症／肺空洞形成、活動性癌、2 剤併用する抗血小板療法、活動性胃十二指腸潰瘍、又は過去 3 ヵ月間の出血）は除外した。

mITT：modified Intent-to-Treat、PP：per protocol、DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、VTE：静脈血栓塞栓症、CI：信頼区間、RR：相対リスク

14.6 慢性 CAD 又は PAD 患者における主要な心血管イベントの発現リスクの低減

冠動脈疾患（CAD）または末梢動脈疾患（PAD）の患者における脳卒中、心筋梗塞又は心血管死の発現リスクの低減に対する本剤の有効性と安全性のエビデンスは、二重盲検試験（COMPASS 試験）[NCT10776424]で得られている。合計 27,395 人の被験者が、本剤 2.5mg 1 日 2 回経口投与とアスピリン 100mg 1 日 1 回投与の併用療法群、本剤 5mg 1 日 2 回経口投与の単独療法群、又はアスピリン 100mg 1 日 1 回投与の単独療法群のいずれかに均等に割り付けられた。本剤の 5mg 群ではアスピリン単独療法群に対する優越性が示されなかったため、本剤 2.5mg 1 日 2 回とアスピリン併用療法群のデータのみを以下に示す。

CAD 又は PAD の確定診断の付いた患者が試験の対象とされた。65 歳未満の CAD 患者では、更に 2 本以上の動脈でアテローム性動脈硬化病変の記録がある、あるいは 2 つ以上の追加の心血管危険因子〔喫煙、糖尿病、推定糸球体ろ過率（eGFR）＜60mL／分、心不全、又は非ラクナ型虚血性脳卒中を 1 ヵ月以上前に発症〕を有することが選択基準とされた。PAD 患者は、症候性の足関節-上腕血圧比（ABI）0.90 未満、狭窄率 50%以上の無症候性頸動脈狭窄、頸動脈血行再建術の術歴、あるいは一側性又は両側性で確定診断のついた下肢虚血性疾患のいずれかを有することとされた。抗血小板薬の 2 剤併用、その他の非アスピリン系抗血小板薬、経口抗凝固療法のいずれかを使用している患者あるいは 1 ヵ月以内の非ラクナ型虚血性脳卒中発症、出血性脳卒中又はラクナ梗塞既往、又は eGFR が 15mL/min 未満の患者は除外された（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。

平均年齢は 68 歳で、21%の被験者が 75 歳以上であった。対象とした被験者のうち、91%が CAD、27%が PAD、18%が CAD と PAD の両者を有していた。CAD 患者のうち 69%が心筋梗塞の既往歴、60%が経皮的冠動脈形成術（PICA）/アテローム切除術/経皮的冠動脈インターベンション（PCI）、26%が治験前に冠動脈バイパス術（CABG）の実施歴を有していた。PAD 患者のうち、49%が間欠性跛行の既往、27%が末梢動脈バイパス術又は末梢経皮的血管形成術、26%が狭窄率 50%超の無症候性頸動脈狭窄、4%が動脈血管疾患に対する下肢･足部切断術の術歴を有していた。

平均観察期間は 23 ヵ月であった。アスピリン単独療法群と比較して、本剤のアスピリンとの併用療法は、有効性主要評価項目である脳卒中、又は死亡の複合エンドポイントの発現を低減させた。全治療期間にわたり、一定の治療効果を伴って早期に有益性が認められた（表 18 及び図 11 参照）。

COMPASS 試験のデータに関するベネフィット・リスク解析では、本剤とアスピリンの併用療法群及びアスピリン単独療法群について、心血管イベント（CV 死、心筋梗塞及び非出血性脳卒中）の低減イベント数を、致死的又は生命を脅かす出血イベント数（致死的出血＋重要な臓器の症候性非致死的出血）が比較された。本剤＋アスピリンの併用療法では、アスピリン単独療法と比較して、10,000 患者年あたり、心血管イベントが 70 イベント減少し、生命を脅かす出血が 12 イベント増加することが予想され、良好なベネフィットとリスクのバランスが示された。

PAD、CAD のいずれか、CAD と PAD の両方を有した患者における結果は、試験全体での有効性及び安全性に関する結果と一致していた（図 10 参照）。

図 10 に、主要な部分集団における有効性主要評価項目の結果を示す。

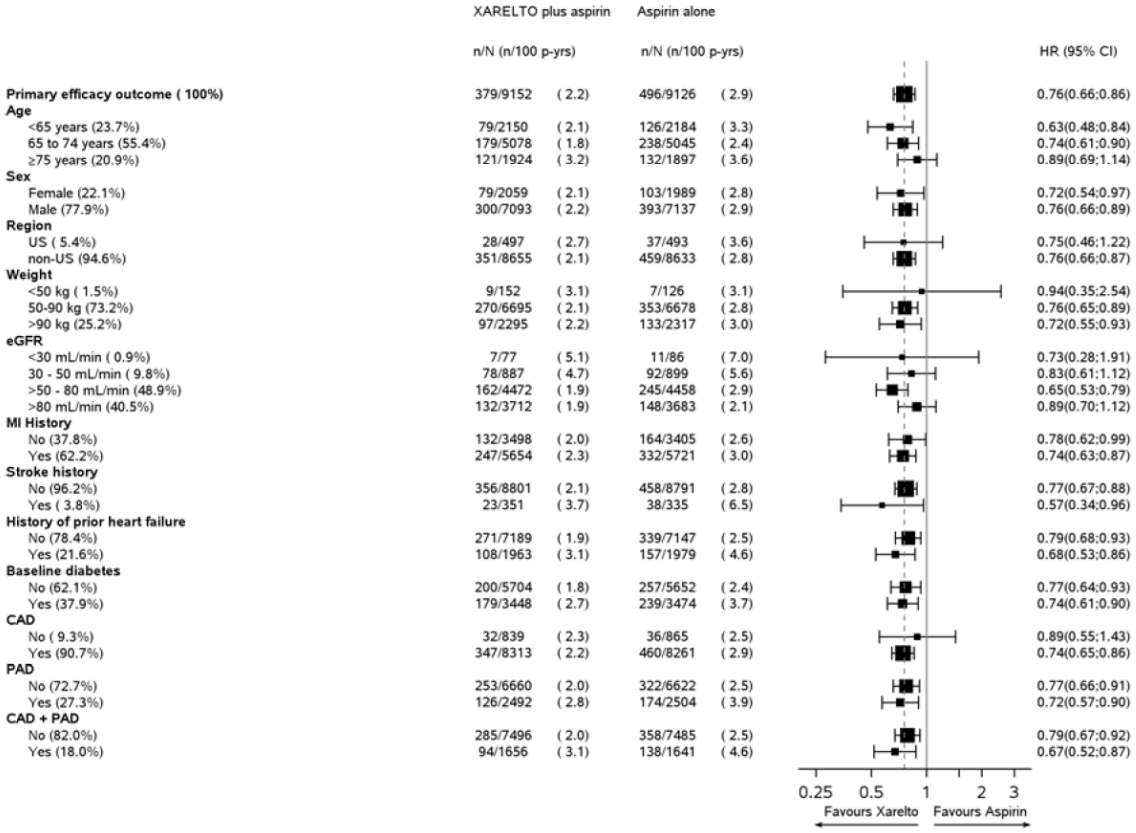


図 10　COMPASS 試験におけるベースラインの特性別にみた有効性主要評価項目の結果
（Intent-to-treat 解析対象集団）

表 18　COMPASS 試験における有効性の結果

対象集団	CAD及びPAD患者*				
事象	本剤+アスピリン† N=9,152		アスピリン単独† N=9,126		ハザード比 (95%信頼区間) ‡
	n (%)	発現率 (%/年)	n (%)	発現率 (%/年)	
脳卒中、心筋梗塞、心血管死	379 (4.1)	2.2	496 (5.4)	2.9	0.76 (0.66～0.86)
脳卒中	83 (0.9)	0.5	142 (1.6)	0.8	0.58 (0.44～0.76)
心筋梗塞	178 (1.9)	1.0	205 (2.2)	1.2	0.86 (0.70～1.05)
心血管死	160 (1.7)	0.9	203 (2.2)	1.2	0.78 (0.64～0.96)
冠動脈心疾患死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、急性虚血肢	329 (3.6)	1.9	450 (4.9)	2.6	0.72 (0.63～0.83)
冠動脈心疾患死§	86 (0.9)	0.5	117 (1.3)	0. 7	0.73 (0.55～0.96)
虚血性脳卒中	64 (0.7)	0.4	125 (1.4)	0.7	0.51 (0.38～0.69)
急性虚血肢#	22 (0.2)	0.1	40 (0.4)	0.2	0.55 (0.32～0.92)
心血管死¶、心筋梗塞、虚血性脳卒中、急性虚血肢	389 (4.3)	2.2	516 (5.7)	3.00	0.74 (0.65～0.85)
原因を問わない死亡	313 (3.4)	1. 8	378 (4.1)	2.2	0.82 (0.71～0.96)
心血管を起因とする下肢切断術	15 (0.2)	<0.1	31 (0.3)	0.2	0.48 (0.26～0.89)
PAD患者					
急性虚血肢	19 (0.8)	0.4	34 (1.4)	0.8	0.56 (0.32～0.99)

＊ ITT 解析対象集団による主要解析

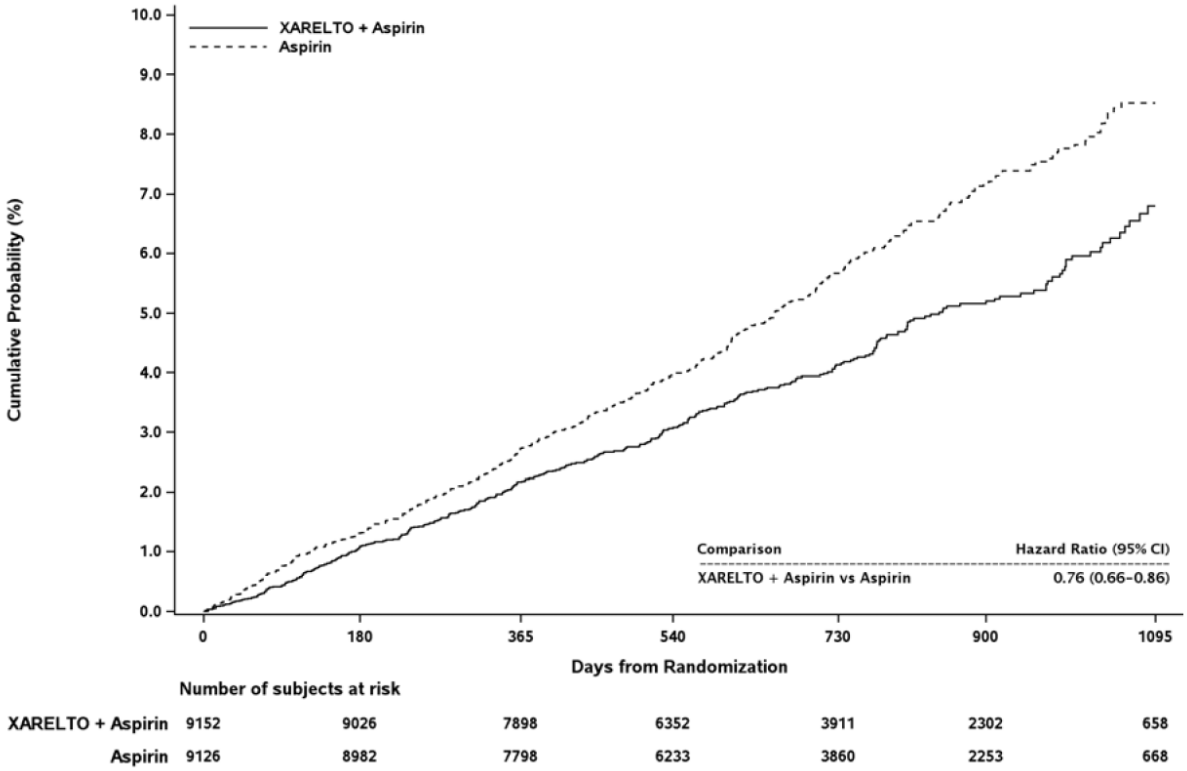
†投与スケジュール：本剤 2.5mg1 日 2 回＋アスピリン 100mg1 日 1 回の併用又はアスピリン 100mg1 日 1 回

‡ アスピリン 100mg に対して

§冠動脈心疾患死：急性心筋梗塞、心突然死又は心血管処置による死亡

¶冠動脈心疾患死、その他の心血管に起因する又は原因不明の死亡を含む心血管死

急性虚血肢は、急性血管インターベンション（薬理学的、末梢動脈手術／再建、末梢血管形成術／ステント又は切断）をもたらす四肢を脅かす虚血と定義される。



CI：信頼区間

図 11　COMPASS 試験における主要な有効性の結果（脳卒中、心筋梗塞、心血管死）の初回発現までの時間

16　供給製剤、保存及び取扱い上の注意

Xarelto （リバーロキサバン）錠は、以下の製剤及び包装で供給される。

- 2.5mg 錠は円形、淡黄色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「2.5」、裏面に「Xa」の表示がある。以下に供給される包装を示す。

NDC 50458-577-60	60 錠入りボトル包装
NDC 50458-577-18	180 錠入りボトル包装
NDC 50458-577-10	100 錠入りブリスター包装（10 x 10 錠ブリスター）

- 10mg 錠は円形、両凸型、淡赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「10」、裏面に「Xa」の表示がある。以下に供給される包装を示す。

NDC 50458-580-30	30 錠入りボトル包装
NDC 50458-580-90	90 錠入りボトル包装
NDC 50458-580-10	100 錠入りブリスター包装（10 x 10 錠ブリスター）

- 15mg 錠は円形、両凸型、赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「15」、裏面に「Xa」の表示がある。以下に供給される包装を示す。

NDC 50458-578-30	30 錠入りボトル包装
NDC 50458-578-90	90 錠入りボトル包装
NDC 50458-578-10	100 錠入りブリスター包装（10 x 10 錠ブリスター）

- 20mg 錠は三角形、暗赤色のフィルムコーティング錠であり、表面に三角と「20」、裏面に「Xa」の表示がある。以下に供給される包装を示す。

NDC 50458-579-30	30 錠入りボトル包装
NDC 50458-579-90	90 錠入りボトル包装
NDC 50458-579-89	1000 錠入り大容量ボトル包装
NDC 50458-579-10	100 錠入りブリスター包装（10 x 10 錠ブリスター）

- DVT 治療及び PE 治療用スターターパック：

NDC 50458-584-51	30 日間スターターパック（15mg 錠：42 錠、20mg 錠： 9 錠、合計 51 錠入りブリスター包装）

25℃（77°Ｆ）又は室温で保存すること。15～30℃（59～86°F）の範囲における逸脱は許容される（米国薬局方「室温の管理」の項参照）。

小児の手の届かない所に保管すること。

17　患者に提供する情報

患者向けガイド（Medication Guide）の FDA 承認版（省略）を参照するように患者にアドバイスすること

適用上の注意

- 本剤を指導されたとおりの方法で服用するよう、患者に指導すること。
- 医療従事者に相談することなく、本剤の服用を中止することのないよう、患者に指導すること。
- 心房細動患者には、本剤を夕食後に 1 日 1 回服用するよう、指導すること。

- DVT 又は PE の患者の初期治療には、本剤 15mg 錠又は 20mg 錠を、毎日ほぼ同時刻に、食後に服用するよう、指導すること（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- 6 ヵ月以上の初期治療完了後において、DVT 及び／又は PE の再発リスクが継続している患者には、本剤 10mg 錠を 1 日 1 回服用するよう、指導すること。その際、食事の有無を問わない（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。
- 錠剤をそのまま嚥下できない患者には、本剤を粉砕し、少量のアップルソースと混ぜて服用するよう、指導すること（「用法及び用量（2.5）」の項参照）。
- 経鼻胃管又は胃瘻を必要とする患者には、患者本人又は介護者に対して、経管投与前に本剤を粉砕し、少量の水と混ぜて服用するよう、指導すること（「用法及び用量（2.5）」の項参照）。
- 服用を忘れた場合は、同日中に直ちに本剤を服用し、翌日から推奨された用法及び用量で本剤の服用を継続するよう、患者に指導すること。

出血リスク

- 異常な出血又は打撲傷を認めた場合には、医師に連絡するよう、患者に指導すること。本剤の服用時には、通常よりも止血に時間を要し、打撲傷又は出血が起こりやすいことを、患者に伝えること。（「警告及び使用上の注意（5.2）」の項参照）。
- 脊髄幹麻酔又は脊椎穿刺を受けている患者、とくに、NSAIDs 又は抗血小板剤の併用をさらに受けている患者には、背部痛、錯感覚、感覚鈍麻（特に下肢における症状）及び筋力低下、便又は尿失禁等、脊髄又は硬膜外の血腫の徴候又は症状の発現に注意し、これらの症状のいずれかが認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること（「警告（Boxed Warning）」の項参照）。

手術及びインターベンション

患者が歯科治療も含め、インターベンションを受ける場合は、必ず医療従事者に本剤を服用していることを連絡するよう、指導すること。

併用薬剤及びハーブ

患者が医療用医薬品、一般用医薬品及びハーブを服用中又は服用を予定している場合は、医師又は歯科医師が相互作用について評価できるように、必ず連絡するよう、指導すること（「相互作用（7）」の項参照）。

妊娠及び妊娠に関連する出血

- 患者が本剤服用中に妊娠した、あるいは妊娠を希望する場合には、医師に連絡するよう、指導すること（「特殊集団における使用（8.1）」の項参照）。
- 妊娠中の患者が本剤服用中に出血又は失血の徴候を認めた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること（「警告及び使用上の注意（5.7）」の項参照）

授乳

患者が本剤服用中に授乳する、あるいは授乳することを考えている場合には、医師に連絡するよう、指導すること（「特殊集団における使用（8.2）」の項参照）。

生殖能を有する女性及び男性

生殖能を有する患者が本剤を服用する必要がある場合は、妊娠計画について医師と相談すること（「特殊集団における使用（8.3）」の項参照）。

製造国：ドイツ

最終製剤の製造者：	Janssen Ortho LLC Gurabo, PR 00778 又は、Bayer AG 51368 Leverkusen, Germany
販売者：	Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560
ライセンス提供者：	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen, Germany

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2011

Company Core Data Sheet

Xarelto

Rivaroxaban (VTE prevention, ACS, CAD or PAD)

2.5 mg film-coated tablets
10 mg film-coated tablets

Version [redacted]
[redacted] dated: [redacted] 20[redacted]

For information only
< Italic text in brackets is explanatory only >
< Section numbering is optional >
< If a statement is valid for <u>one indication</u> only,
this indication is indicated prior to the respective section header. If no indication is mentioned, the chapter is relevant for <u>all indications</u> >

2～最終頁は「省略」

Company Core Data Sheet

Xarelto

Rivaroxaban
(Treatment of VTE and prevention of VTE recurrence in pediatric patients)

1 mg/mL granules for oral suspension
15 mg film-coated tablets
20 mg film-coated tablets

Version [redacted]
[redacted] dated: [redacted] [redacted] 20[redacted]

For information only
< Italic text in brackets is explanatory only >
< Section numbering is optional >
< If a statement is valid for one indication only,
this indication is indicated prior to the respective section header. If no indication is mentioned, the chapter is relevant for all indications >

* examples for national trade names: Xarelto

2～最終頁は「省略」