Xarelto 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xarelto 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg rivaroxaban.

Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 26,51 mg lactose (als monohydraat), zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Lichtrode, ronde, aan beide zijden bolronde tabletten (diameter 6 mm, radius van de bolling 9 mm) met het BAYER-kruis op de ene zijde en ”10” en een driehoek op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die electief een heup- of knievervangende operatie ondergaan.

Behandeling van diep-veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen (zie rubriek 4.4 voor hemodynamisch instabiele PE-patiënten).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Preventie van VTE bij volwassen patiënten die electief een heup- of knievervangende operatie ondergaan
De aanbevolen dosis is 10 mg rivaroxaban eenmaal daags oraal ingenomen. De initiële dosis moet 6 tot 10 uur na de operatie worden ingenomen, mits hemostase is bereikt.

De duur van de behandeling is afhankelijk van de kans van de patiënt op veneuze trombo-embolie, die wordt bepaald door het type orthopedische operatie.
Voor patiënten die een grote heupoperatie ondergaan, wordt een behandelingsduur van 5 weken aanbevolen.
Voor patiënten die een grote knie-operatie ondergaan, wordt een behandelingsduur van 2 weken aanbevolen.

Als een dosis is vergeten, moet de patiënt Xarelto alsnog onmiddellijk innemen en dan de volgende dag doorgaan met het eenmaal daags innemen zoals daarvoor.

Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van recidief DVT en PE
De aanbevolen dosering voor de initiële behandeling van acute DVT of PE bedraagt tweemaal daags 15 mg gedurende de eerste drie weken, gevolgd door eenmaal daags 20 mg gedurende de voortgezette behandeling en de preventie van recidief DVT en PE.
Een kortdurende behandeling (ten minste 3 maanden) dient overwogen te worden bij patiënten met DVT of PE als gevolg van ernstige risicofactoren van voorbijgaande aard (d.w.z. een recente zware chirurgische ingreep of trauma). Een langere behandelduur dient te worden overwogen bij patiënten met uitgelokte DVT of PE die geen verband houdt met ernstige risicofactoren van voorbijgaande aard, idiopatische DVT of PE, of een voorgeschiedenis van recidief DVT of PE.

Wanneer langere preventie van recidief DVT en PE geïndiceerd is (na voltooiing van een behandeling van ten minste 6 maanden voor DVT of PE), is de aanbevolen dosering eenmaal daags 10 mg. Bij patiënten bij wie het risico op recidief DVT of PE groot wordt geacht, zoals patiënten met gecompliceerde co-morbiditeiten, of patiënten die recidief DVT of PE tijdens langer durende preventieve behandeling met eenmaal daags Xarelto 10 mg hebben ontwikkeld, dient een dosering van eenmaal daags Xarelto 20 mg te worden overwogen.

De duur van de behandeling en keuze van dosering dienen individueel te worden bepaald na zorgvuldige afweging van de voordelen van de behandeling tegen het risico op een bloeding (zie rubriek 4.4).

	Tijdsperiode	Doseringsschema	Totale dagelijkse dosis
Behandeling en preventie van recidief DVT en PE	Dag 1-21	15 mg tweemaal daags	30 mg
	Dag 22 en daarna	20 mg eenmaal daags	20 mg
Preventie van recidief DVT en PE	Na voltooiing van een behandeling van ten minste 6 maanden voor DVT of PE	10 mg eenmaal daags of 20 mg eenmaal daags	10 mg of 20 mg

Ter ondersteuning van de dosisoverstap van 15 mg naar 20 mg na dag 21 is een starterspakket van Xarelto beschikbaar voor de eerste 4 weken van de behandeling van DVT/PE.

Indien tijdens de behandelfase met tweemaal daags 15 mg (dag 1 tot en met 21) een dosis wordt vergeten, dient de patiënt Xarelto onmiddellijk alsnog in te nemen om te zorgen dat 30 mg Xarelto per dag wordt ingenomen. In dit geval mogen twee tabletten van 15 mg tegelijk worden ingenomen. De patiënt dient de volgende dag door te gaan met innemen volgens het normale schema van tweemaal daags 15 mg, zoals aanbevolen.

Als een dosis niet is ingenomen tijdens de behandelfase met eenmaaldaagse inname, moet de patiënt Xarelto onmiddellijk alsnog innemen en de volgende dag doorgaan met eenmaal daags innemen zoals aanbevolen. De dosis mag niet op één dag worden verdubbeld om een overgeslagen dosis in te halen.

Overschakelen van vitamine K-antagonisten (VKA's) naar Xarelto
Bij patiënten die worden behandeld voor DVT, PE en de preventie van recidieven dient de VKA-behandeling te worden stopgezet en behandeling met Xarelto te worden gestart zodra de INR-waarde ≤ 2,5 is.

Wanneer patiënten overschakelen van VKA's naar Xarelto, worden de INR-waarden *(International Normalised Ratio)* foutief verhoogd na de inname van Xarelto. De INR-waarde is geen geldige maat voor de antistollingswerking van Xarelto en mag daarom niet worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Overschakelen van Xarelto naar vitamine K-antagonisten (VKA's)
Er bestaat een mogelijkheid voor inadequate antistolling tijdens het overschakelen van Xarelto naar een VKA. Continue adequate antistolling dient verzekerd te zijn gedurende elke overschakeling op een ander antistollingsmiddel. Denk eraan dat Xarelto kan bijdragen aan een verhoogde INR-waarde.
Bij patiënten die overschakelen van Xarelto naar een VKA, dient de VKA gelijktijdig te worden gegeven totdat de INR-waarde ≥ 2,0 is. Gedurende de eerste twee dagen van de overschakelingsperiode dient de standaard aanvangsdosis VKA te worden gebruikt, daarna dient de dosis VKA op geleide van de gemeten INR-waarden te worden aangepast. Zolang patiënten zowel Xarelto als een VKA krijgen, moet de INR-waarde niet eerder dan 24 uur na de voorgaande dosis, maar vóór de volgende dosis Xarelto worden bepaald. Wanneer eenmaal is gestopt met Xarelto, kan de INR-waarde minimaal 24 uur na de laatste dosis betrouwbaar worden getest (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Overschakelen van parenterale antistollingsmiddelen naar Xarelto
Bij patiënten die tot dat moment een parenteraal antistollingsmiddel kregen, stop het parenterale antistollingsmiddel en start met Xarelto 0 tot 2 uur

vóór het tijdstip waarop de volgende geplande toediening van het parenterale geneesmiddel (bijv. laagmoleculairgewichtheparines) zou worden gegeven, of op het moment dat een continu toegediend parenteraal geneesmiddel (bijv. intraveneuze, niet-gefractioneerde heparine) wordt stopgezet.

Overschakelen van Xarelto naar parenterale antistollingsmiddelen
Geef de eerste dosis parenteraal antistollingsmiddel op het moment dat de volgende dosis Xarelto zou moeten worden ingenomen.

Speciale populaties
Nierinsufficiëntie
Beperkte klinische gegevens voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 - 29 ml/min) laten zien dat de plasmaconcentraties rivaroxaban significant verhoogd zijn. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Xarelto door deze patiënten. Het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min (zie rubriek 4.4 en 5.2).

- Voor de preventie van VTE bij volwassen patiënten die electief een heup- of knievervangende operatie ondergaan, hoeft de dosering niet te worden aangepast voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50 80 ml/min) of matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 49 ml/min) (zie rubriek 5.2).

- Voor de behandeling van DVT, behandeling van PE, en preventie van recidief DVT en PE hoeft de aanbevolen dosering niet te worden aangepast voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50 80 ml/min) (zie rubriek 5.2).

Voor patiënten met matige (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) of ernstige (creatinineklaring 15 - 29 ml/min) nierinsufficiëntie: patiënten dienen de eerste 3 weken te worden behandeld met tweemaal daags 15 mg. Daarna, wanneer de aanbevolen dosering 20 mg eenmaal daags is, dient een verlaging van de dosering van 20 mg eenmaal daags naar 15 mg eenmaal daags alleen te worden overwogen als men het risico op bloedingen voor de patiënt hoger inschat dan het risico op recidief DVT en PE. De aanbeveling voor het gebruik van 15 mg is gebaseerd op farmacokinetische modellering en is niet klinisch onderzocht (zie rubriek 4.4, 5.1 en 5.2).
Wanneer de aanbevolen dosering eenmaal daags 10 mg is, hoeft de aanbevolen dosering niet te worden aangepast.

Leverinsufficiëntie
Xarelto is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico, waaronder cirrotische patiënten met Child-Pugh B en C(zie rubriek 4.3 en 5.2).

Oudere patiënten
Geen dosisaanpassing (zie rubriek 5.2)

Lichaamsgewicht
Geen dosisaanpassing (zie rubriek 5.2)

Geslacht
Geen dosisaanpassing (zie rubriek 5.2)

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto 10 mg tabletten bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, worden Xarelto 10 mg tabletten niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening
Xarelto is voor oraal gebruik.
De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Vermalen van tabletten
Voor patiënten die niet in staat zijn om de hele tabletten door te slikken, mag de Xarelto tablet vlak vóór gebruik worden vermalen en gemengd met water of appelmoes, en oraal worden toegediend.

De vermalen tablet mag ook via een maagsonde worden toegediend (zie rubriek 5.2 en 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve klinisch significante bloeding.

Letsel of een aandoening, die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding. Hierbij kan het gaan om huidige of recente zweervorming in het maag-darmkanaal, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico, recent hersen- of spinaalletsel, recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie, recente intracraniale bloeding, bekende of vermoede slokdarmvarices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.

Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen, zoals niet-gefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewichtheparines (enoxaparine, dalteparine enz.), heparine derivaten (fondaparinux enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran etexilaat, apixaban, enz.) wordt niet aanbevolen tenzij in het specifieke geval dat er van antistollingsmiddel wordt gewisseld (zie rubriek 4.2) of als UFH wordt gegeven in een dosering die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden (zie rubriek 4.5).

Leveraandoening gepaard gaande met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico, waaronder cirrotische patiënten met Child-Pugh B en C (zie rubriek 5.2).

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Klinische bewaking in lijn met de praktijk van antistollingsbehandeling wordt gedurende de gehele behandelperiode aanbevolen.

Risico op bloedingen
Zoals bij andere antistollingsmiddelen, dienen patiënten die Xarelto gebruiken zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen van een bloeding. Het wordt aanbevolen om bij een verhoogd risico op bloedingen dit met voorzichtigheid te gebruiken. Toediening van Xarelto dient gestaakt te worden als er ernstige bloedingen optreden (zie rubriek 4.9).

In klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijvoorbeeld epistaxis, gingivaal, gastro-intestinaal, urogenitaal, met inbegrip van abnormale vaginale of toegenomen menstruele bloedingen) en anemie vaker gezien tijdens een langdurige behandeling met rivaroxaban, in vergelijking met een behandeling met VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van het hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies en voor het kwantificeren van de klinische relevantie van manifest bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht.

Verschillende subgroepen van patiënten, zoals hieronder beschreven, hebben een verhoogd risico op bloedingen. Deze patiënten moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen en anemie (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die Xarelto krijgen voor preventie van VTE na een electieve heup- of knievervangende operatie, kan dit worden gedaan door middel van regelmatig lichamelijk onderzoek van de patiënt, nauwgezette observatie van de drainage van de operatiewond en periodieke hemoglobinebepalingen.
Bij elke onverklaarbare daling van hemoglobine of van de bloeddruk moet gezocht worden naar de bloedingslocatie.

Hoewel voor de behandeling met rivaroxaban geen routinematige controle nodig is van de blootstelling, kan het meten van de rivaroxabanconcentratie met een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa-bepaling in uitzonderlijke gevallen zinvol zijn, als informatie over de rivaroxabanblootstelling kan bijdragen in het nemen van klinische beslissingen, bijv. bij overdosering en spoedoperatie (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) kunnen de plasmaconcentraties van rivaroxaban significant zijn verhoogd (gemiddeld met een factor 1,6), wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Xarelto door patiënten met creatinineklaring 15 - 29 ml/min wordt gebruikt. Het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min (zie rubriek 4.2 en 5.2).
Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) die gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen moet Xarelto met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Interactie met andere geneesmiddelen
Het gebruik van Xarelto wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met azol-antimycotica (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) of hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) krijgen. De werkzame bestanddelen van deze middelen zijn sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-glycoproteïne (Pgp) en kunnen daarom de plasmaconcentraties rivaroxaban in klinisch relevante mate verhogen (gemiddeld met een factor 2,6), wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen (zie rubriek 4.5).

Zorgvuldigheid is vereist als patiënten gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), acetylsalicylzuur (ASA) en trombocytenaggregatieremmers of selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's). Bij patiënten met een hoog risico op een ulceratieve gastro-intestinale aandoening kan een geschikte profylactische behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Andere risicofactoren voor bloedingen
Zoals bij andere antitrombotica, wordt rivaroxaban niet aanbevolen bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals bij:

- aangeboren en verworven bloedingsstoornissen

- ernstige hypertensie die niet onder controle is
- andere gastro-intestinale ziekten zonder actieve ulceratie die potentieel kunnen leiden tot bloedingscomplicaties (bijv. inflammatoire darmziekten, oesofagitis, gastritis en gastro-oesofageale refluxziekte)
- vasculaire retinopathie
- bronchiëctasie of een voorgeschiedenis van pulmonale bloeding.

Patiënten met kanker
Patiënten met een maligne ziekte kunnen tegelijkertijd een hoger risico hebben op bloedingen en trombose. Het individuele voordeel van antitrombotische behandeling moet worden afgewogen tegen het risico op bloedingen bij patiënten met actieve kanker, afhankelijk van de tumorlocatie, de antineoplastische therapie en het stadium van de ziekte. Tumoren in het maag-darmkanaal of het urogenitale kanaal zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op bloedingen tijdens behandeling met rivaroxaban.
Bij patiënten met maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen is het gebruik van rivaroxaban gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een klepprothese
Rivaroxaban mag niet worden gebruikt voor tromboprofylaxe bij patiënten die recent een transkatheter-aortaklepvervanging (TAVR) hebben ondergaan. De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto zijn niet onderzocht bij patiënten met een klepprothese; daarom zijn er geen gegevens die ondersteunen dat Xarelto adequate antistolling biedt in deze patiëntenpopulatie. Behandeling met Xarelto wordt voor deze patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met antifosfolipidesyndroom
Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen zoals rivaroxaban worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidesyndroom. In het bijzonder zou een behandeling met direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen bij patiënten die drievoudig positief zijn (voor lupus anticoagulans, anticardiolipine-antilichamen en anti-bèta 2-glycoproteïne 1-antilichamen) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd aantal recidiverende trombosevoorvallen in vergelijking met een behandeling met vitamine K-antagonisten.

Heupfractuuroperaties
Er is geen onderzoek gedaan met rivaroxaban in interventionele klinische onderzoeken bij patiënten die een heupfractuuroperatie hebben ondergaan om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren.

Hemodynamisch instabiele PE-patiënten of patiënten die trombolyse of pulmonale embolectomie nodig hebben
Xarelto wordt niet aanbevolen als een alternatief voor niet-gefractioneerde heparine bij patiënten met pulmonale embolie die hemodynamisch instabiel zijn of die mogelijk trombolyse of pulmonale embolectomie moeten ondergaan, omdat de veiligheid en werkzaamheid van Xarelto niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties.

Spinale/epidurale anesthesie of punctie
Wanneer neuraxiale anesthesie (spinale/epidurale anesthesie) of een spinale/epidurale punctie wordt uitgevoerd, hebben patiënten die worden behandeld met anticoagulantia voor de preventie van trombo-embolische complicaties kans op het krijgen van een epiduraal of spinaal hematoom, dat kan leiden tot langdurige of blijvende verlamming. Het risico hierop kan verhoogd zijn door postoperatief gebruik van epidurale verblijfskatheters of gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden. Het risico kan ook verhoogd zijn door traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties. Patiënten moeten vaak worden gecontroleerd op klachten en symptomen van een neurologische beschadiging (bijv. verdoofd gevoel of zwakte van de benen, dysfunctie van darmen of blaas). Als een mogelijke neurologische beschadiging wordt vastgesteld, zijn snelle diagnose en behandeling noodzakelijk. Voorafgaand aan een neuraxiale interventie zou de arts bij patiënten die anticoagulantia gebruiken, of die anticoagulantia moeten krijgen als profylaxe tegen trombose, de potentiële voordelen moeten afwegen tegen het risico.
Om het potentiële risico op bloedingen te verminderen bij gelijktijdig gebruik van rivaroxaban en neuraxiale (spinale/epidurale) anesthesie of een spinale punctie, dient rekening te worden gehouden met het farmacokinetische profiel van rivaroxaban. Het plaatsen of verwijderen van een epidurale katheter of een lumbale punctie kan het beste worden uitgevoerd als het anticoagulerende effect van rivaroxaban als laag wordt ingeschat (zie rubriek 5.2).

Er moet ten minste 18 uur worden gewacht na de laatste toediening van rivaroxaban, voordat een epidurale katheter mag worden verwijderd. Na het verwijderen van de katheter moet er ten minste 6 uur zijn verstreken voordat de volgende dosis rivaroxaban mag worden toegediend.
Bij een traumatische punctie moet het toedienen van rivaroxaban 24 uur worden uitgesteld.

Doseringsaanbevelingen vóór en na invasieve ingrepen en chirurgische interventies anders dan electieve heup- of knievervangende operaties
Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dient Xarelto 10 mg minimaal 24 uur vóór de interventie te worden gestopt, indien dit mogelijk is en gebaseerd op het klinische oordeel van de arts.
Als de ingreep niet kan worden uitgesteld, dient het verhoogde risico van bloeding te worden afgewogen tegen de urgentie van de interventie.
Xarelto dient zo snel mogelijk na de invasieve ingreep of chirurgische interventie weer te worden gestart, op voorwaarde dat de klinische toestand dit toestaat en de behandelend arts heeft vastgesteld dat adequate hemostase is bereikt (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten
Op hogere leeftijd kan het risico op bloedingen toenemen (zie rubriek 5.2).

Huidreacties
Ernstige huidreacties, waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse en het DRESS-syndroom, zijn waargenomen gedurende postmarketingsurveillance, geassocieerd met het gebruik van rivaroxaban (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het hoogste risico op deze reacties te hebben aan het begin van de behandeling: het begin van de reactie viel in de meerderheid van de gevallen in de eerste paar weken van de behandeling. Rivaroxaban moet onmiddellijk worden gestaakt bij de eerste verschijnselen van ernstige huiduitslag (in grootte toenemende, intense uitslag en/of blaarvorming), of enige andere tekenen van overgevoeligheid en het gelijktijdig optreden van mucosale laesies.

Informatie over hulpstoffen
Xarelto bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

CYP3A4- en Pgp-remmers
Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en ketoconazol (400 mg eenmaal daags) of ritonavir (600 mg tweemaal daags) leidde tot een 2,6-voudige / 2,5-voudige verhoging van de gemiddelde AUC-waarde voor rivaroxaban en een 1,7-voudige / 1,6-voudige verhoging van de gemiddelde C_{max}-waarde voor rivaroxaban, met significante stijgingen van de farmacodynamische effecten, wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Het gebruik van Xarelto wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met azol-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol of hiv-proteaseremmers krijgen. Deze werkzame stoffen zijn sterke remmers van zowel CYP3A4 als Pgp (zie rubriek 4.4).

Werkzame stoffen die slechts één van de eliminatieroutes van rivaroxaban, nl. CYP3A4 of Pgp, sterk remmen, kunnen in mindere mate de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen. Claritromycine (500 mg tweemaal daags), dat wordt gezien als een sterke CYP3A4-remmer en matige Pgp-remmer, leidde bijvoorbeeld tot een 1,5-voudige verhoging van de gemiddelde AUC-waarde van rivaroxaban en een 1,4-voudige verhoging van de C_{max}-waarde. De interactie met claritromycine is waarschijnlijk niet klinisch relevant voor de meeste patiënten, maar kan mogelijk significant zijn bij hoog-risicopatiënten. (Voor patiënten met nierinsufficiëntie: zie rubriek 4.4).

Erytromycine (500 mg driemaal daags), dat een matig sterke remmer is van CYP3A4 en Pgp, leidde tot een 1,3-voudige verhoging van de gemiddelde AUC-waarde en van de C_{max} voor rivaroxaban. De interactie met erytromycine is waarschijnlijk niet klinisch relevant voor de meeste patiënten, maar kan mogelijk significant zijn bij hoog-risicopatiënten.
Bij personen met lichte nierinsufficiëntie leidde erytromycine (driemaal daags 500 mg) tot een stijging van de gemiddelde AUC van rivaroxaban met een factor 1,8 en een stijging van de C_{max} met een factor 1,6 ten opzichte van personen met een normale nierfunctie. Bij personen met een matige nierinsufficiëntie leidde erytromycine tot een stijging van de gemiddelde AUC van rivaroxaban met een factor 2,0 en een stijging van de C_{max} met een factor 1,6 ten opzichte van personen met een normale nierfunctie. Het effect van erytromycine is additief op het effect van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Fluconazol (eenmaal daags 400 mg), dat wordt beschouwd als een matig sterke CYP3A4-remmer, leidde tot een 1,4-voudige stijging van de gemiddelde AUC-waarde van rivaroxaban en een 1,3-voudige stijging van de gemiddelde C_{max}. De interactie met fluconazol is waarschijnlijk niet klinisch relevant voor de meeste patiënten, maar kan mogelijk significant zijn bij hoog-risicopatiënten. (Voor patiënten met nierinsufficiëntie: zie rubriek 4.4).

Gezien de gelimiteerde klinische data die beschikbaar zijn met dronedarone, moet gelijktijdige toediening met rivaroxaban worden vermeden.

Anticoagulantia
Na gecombineerde toediening van enoxaparine (enkele dosis 40 mg) en rivaroxaban (enkele dosis 10 mg) werd een additief effect op antistollingsfactor Xa-activiteit waargenomen, zonder enig extra effect op stollingstesten (PT, APTT). Enoxaparine had geen effect op de farmacokinetiek van rivaroxaban.
Vanwege het verhoogde risico op bloedingen is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig behandelen van patiënten met andere anticoagulantia (zie rubriek 4.3 en 4.4).

NSAID's/trombocytenaggregatieremmers
Er werd geen klinisch relevante verlenging van de bloedingstijd waargenomen na gelijktijdige toediening van rivaroxaban (15 mg) en 500 mg naproxen. Desondanks kunnen er personen zijn die een meer uitgesproken farmacodynamische respons vertonen.
Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer rivaroxaban gelijktijdig werd toegediend met 500 mg acetylsalicylzuur.
Clopidogrel (300 mg initiële dosis, gevolgd door 75 mg onderhoudsdosis) vertoonde geen farmacokinetische interactie met rivaroxaban (15 mg), maar in een subgroep patiënten werd een relevante verlenging van de bloedingstijd waargenomen die niet samenhing met de trombocytenaggregatie of met de gehaltes van P-selectine of GPIIb/IIIa-receptor.
Zorgvuldigheid is vereist als patiënten gelijktijdig worden behandeld met NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur) en trombocytenaggregatieremmers, omdat het voor deze geneesmiddelen kenmerkend is dat zij het risico op bloedingen verhogen (zie rubriek 4.4).

SSRI's/SNRI's
Evenals bij andere anticoagulantia het geval is, kunnen patiënten een verhoogd risico hebben op een bloeding bij gelijktijdig gebruik met SSRI's of SNRI's vanwege het gemelde effect van SSRI's en SNRI's op trombocyten. Bij gelijktijdig gebruik in het klinische programma van rivaroxaban werden in alle behandelingsgroepen numeriek hogere percentages van een ernstige of niet-ernstige klinisch relevante bloeding waargenomen.

Warfarine
Wanneer patiënten overschakelden van de vitamine K-antagonist warfarine (INR 2,0 tot 3,0) op rivaroxaban (20 mg) of van rivaroxaban (20 mg) op warfarine (INR 2,0 tot 3,0), werd de protrombinetijd/INR (Neoplastine) meer dan additief verhoogd (individuele INR-waarden tot 12 kunnen worden waargenomen), terwijl de effecten op APTT, remming van de activiteit van factor Xa en de endogene trombinepotentiaal additief waren.
Als het wenselijk is om tijdens de overschakelingsperiode de farmacodynamische effecten van rivaroxaban te testen, kunnen de anti-factor Xa-activiteit, PiCT en Heptest worden gebruikt, aangezien deze testen niet worden beïnvloed door warfarine. Op de vierde dag na de laatste dosis warfarine gaven alle testen (met inbegrip van PT, APTT, remming van factor Xa-activiteit en ETP) uitsluitend het effect van rivaroxaban weer.
Als het wenselijk is om tijdens de overschakelingsperiode de farmacodynamische effecten van warfarine te testen, kan de INR worden gemeten bij de C_{trough}-waarde van rivaroxaban (24 uur na de voorgaande inname van rivaroxaban), aangezien deze test op dat moment minimaal wordt beïnvloed door rivaroxaban.
Er is geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen warfarine en rivaroxaban.

CYP3A4-inductoren
Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en de sterke CYP3A4-inductor rifampicine leidde tot een afname van de gemiddelde AUC-waarde voor rivaroxaban met ongeveer 50%, met overeenkomstige afname van de farmacodynamische effecten. Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban met andere sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) kan ook leiden tot lagere plasmaconcentraties rivaroxaban. Daarom dient gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren te worden vermeden, tenzij de patiënt nauwlettend wordt geobserveerd op het optreden van klachten en symptomen van trombose.

Andere gelijktijdige behandelingen
Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer rivaroxaban gelijktijdig werd toegediend met midazolam (substraat van CYP3A4), digoxine (substraat van Pgp), atorvastatine (substraat van CYP3A4 en Pgp) of omeprazol (protonpompremmer).
Rivaroxaban remt noch induceert belangrijke isovormen van CYP, zoals CYP3A4.
Er is geen klinisch relevante interactie met voedsel waargenomen (zie rubriek 4.2).

Laboratoriumparameters
Zoals verwacht, worden stollingsparameters (bijv. PT, APTT, Heptest) beïnvloed door de werking van rivaroxaban (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto zijn niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit laten zien (zie rubriek 5.3). Vanwege de mogelijke reproductietoxiciteit, het inherente risico op bloedingen en de aanwijzingen dat rivaroxaban de placenta passeert, is Xarelto gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3).
Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met rivaroxaban.

Borstvoeding
De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto zijn niet vastgesteld bij vrouwen die borstvoeding geven. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst erop dat rivaroxaban wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom is Xarelto gecontra-indiceerd in de periode dat een vrouw borstvoeding geeft (zie rubriek 4.3). Er zal moeten worden besloten om hetzij de borstvoeding te staken dan wel de behandeling te staken of af te zien van de behandeling.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen specifieke studies met rivaroxaban gedaan om de effecten op de vruchtbaarheid bij mensen te onderzoeken. Bij een studie naar de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten werden geen effecten gezien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xarelto heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen als syncope (frequentie: soms) en duizeligheid (frequentie: vaak) zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten die deze bijwerkingen ervaren, mogen niet rijden en geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De veiligheid van rivaroxaban is beoordeeld in dertien fase III-hoofdonderzoeken (zie Tabel 1).

In totaal werden 69.608 volwassen patiënten in negentien fase III-onderzoeken en 488 pediatrische patiënten in twee fase II-onderzoeken en twee fase III-onderzoeken blootgesteld aan rivaroxaban.

Tabel 1: Aantal onderzochte patiënten, totale dagelijkse dosis en maximale behandelingsduur in fase III-onderzoeken bij volwassenen en kinderen

Indicatie	Aantal patiënten*	Totale dagelijkse dosis	Maximale behandelingsduur
Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangende operatie ondergingen	6.097	10 mg	39 dagen
Preventie van VTE bij medisch zieke patiënten	3.997	10 mg	39 dagen
Behandeling van DVT, PE en preventie van recidieven	6.790	Dag 1-21 30 mg Dag 22 en daarna: 20 mg Na ten minste 6 maanden: 10 mg of 20 mg	21 maanden
Behandeling van VTE en preventie van recidief VTE bij voldragen neonaten en kinderen jonger dan 18 jaar na aanvang van een standaard antistollingsbehandeling	329	Dosis aangepast aan het lichaamsgewicht om een blootstelling te bereiken die vergelijkbaar is met de blootstelling waargenomen bij volwassenen die voor DVT werden behandeld met 20 mg rivaroxaban eenmaal daags	12 maanden
Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren	7.750	20 mg	41 maanden
Preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS)	10.225	Respectievelijk 5 mg of 10 mg samen met óf ASA óf ASA plus clopidogrel of ticlopidine	31 maanden
Preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met CHZ/PAV	18.244	5 mg samen met ASA, of 10 mg alleen	47 maanden
	3.256**	5 mg samen met ASA	42 maanden

*Patiënten blootgesteld aan ten minste één dosis rivaroxaban
**Afkomstig van het VOYAGER PAD-onderzoek

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die rivaroxaban kregen, waren bloedingen (Tabel 2) (zie ook rubriek 4.4 en 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen' hieronder). De vaakst gemelde bloedingen waren epistaxis (4,5%) en hemorragie van het maag-darmkanaal (3,8%).

Tabel 2: Frequentie van voorvallen van bloedingen* en anemie bij patiënten die aan rivaroxaban werden blootgesteld in alle voltooide fase III-onderzoeken bij volwassenen en kinderen

Indicatie	Om het even welke bloeding	Anemie
Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangende operatie ondergingen	6,8% van de patiënten	5,9% van de patiënten
Preventie van VTE bij medisch zieke patiënten	12,6% van de patiënten	2,1% van de patiënten
Behandeling van DVT, PE en preventie van recidieven	23% van de patiënten	1,6% van de patiënten
Behandeling van VTE en preventie van recidief VTE bij voldragen neonaten en kinderen jonger dan 18 jaar na aanvang van een standaard antistollingsbehandeling	39,5% van de patiënten	4,6% van de patiënten
Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren	28 per 100 patiëntjaren	2,5 per 100 patiëntjaren
Preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten na een ACS	22 per 100 patiëntjaren	1,4 per 100 patiëntjaren
Preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met CHZ/PAV	6,7 per 100 patiëntjaren	0,15 per 100 patiëntjaren**
	8,38 per 100 patiëntjaren#	0,74 per 100 patiëntjaren***#

* Voor alle onderzoeken met rivaroxaban worden alle bloedingsvoorvallen verzameld, gerapporteerd en beoordeeld.
** In het COMPASS-onderzoek is de incidentie van anemie laag, omdat er een selectieve methode voor het verzamelen van bijwerkingen werd gebruikt.
*** Een selectieve methode voor het verzamelen van bijwerkingen werd gebruikt.
# Afkomstig van het VOYAGER PAD-onderzoek.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm
De frequenties van de bijwerkingen die gemeld zijn met Xarelto bij volwassen en pediatrische patiënten staan per systeem-/orgaanklasse (volgens MedDRA) en per frequentie weergegeven in Tabel 3 hieronder.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:
zeer vaak: ≥ 1/10
vaak: ≥ 1/100, < 1/10
soms: ≥ 1/1.000, < 1/100
zelden: ≥ 1/10.000, < 1/1.000
zeer zelden: < 1/10.000
niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Tabel 3: Alle bijwerkingen die zijn gemeld bij volwassen patiënten in klinische fase III-studies of tijdens postmarketinggebruik* en bij pediatrische patiënten in twee fase II-studies en twee fase III-studies

Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
Anemie (incl. betreffende laboratoriumwaarden)	Trombocytose (incl. verhoogde plaatjestelling)[A], trombocytopenie			
Immuunsysteemaandoeningen				
	Allergische reactie, allergische dermatitis, angio-oedeem en allergisch oedeem		Anafylactische reacties, inclusief anafylactische shock	
Zenuwstelselaandoeningen				

Duizeligheid, hoofdpijn	Cerebrale en intracraniale hemorragie, syncope			
Oogaandoeningen				
Hemorragie van de ogen (incl. conjunctivale hemorragie)				
Hartaandoeningen				
	Tachycardie			
Bloedvataandoeningen				
Hypotensie, hematoom				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
Epistaxis, bloed ophoesten			Eosinofiele pneumonie	
Maagdarmstelselaandoeningen				
Tandvleesbloeding, hemorragie van het maag-darmkanaal (incl. rectale hemorragie), abdominale en gastro-intestinale pijn, dyspepsie, misselijkheid, obstipatie[A], diarree, braken[A]	Droge mond			
Lever- en galaandoeningen				
Verhoogde transaminases	Leverfunctiestoornissen, verhoogd bilirubine, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed[A], verhoogd GGT[A]	Geelzucht, verhoogd geconjugeerd bilirubine (al dan niet gepaard gaande met verhoogde ALAT-waarden), cholestase, hepatitis (incl. hepatocellulaire schade)		
Huid- en onderhuidaandoeningen				
Pruritus (incl. zeldzame gevallen van gegeneraliseerde pruritus), huiduitslag, ecchymose, cutane en subcutane hemorragie	Urticaria		Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse, DRESS-syndroom	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
Pijn in de extremiteiten [A]	Hemartrose	Spierhemorragie		Compartiment-syndroom secundair aan een bloeding
Nier- en urinewegaandoeningen				
Urogenitale hemorragie (incl. hematurie en menorragie[B]), verminderde nierfunctie (incl. verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum)				Nierfalen/acuut nierfalen secundair aan een bloeding welke kan leiden tot hypoperfusie, nefropathie gerelateerd aan antistollingsmiddel
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
Koorts[A], perifeer oedeem, verminderde algehele kracht en energie (incl. vermoeidheid en asthenie)	Zich onwel voelen (incl. malaise)	Gelokaliseerd oedeem[A]		
Onderzoeken				

	Verhoogd LDH[A], verhoogd lipase[A], verhoogd amylase[A]			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties				
Postprocedurele hemorragie (incl. postoperatieve anemie en wondhemorragie), contusie, wondsecretie[A]		Vasculair pseudoaneurysma[C]		

A: waargenomen bij preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangende operatie ondergaan
B: waargenomen bij behandeling van DVT, PE en preventie van recidieven als zeer vaak bij vrouwen < 55 jaar
C waargenomen als soms bij preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten na een ACS (na een percutane coronaire interventie)
* In geselecteerde fase III-onderzoeken werd een vooraf gespecificeerde, selectieve methode voor het verzamelen van bijwerkingen gebruikt. De incidentie van bijwerkingen nam niet toe en na analyse van deze onderzoeken werd geen nieuwe bijwerking vastgesteld.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen
Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van Xarelto geassocieerd zijn met een verhoogd risico op occulte of zichtbare bloedingen van elk weefsel of orgaan, die kunnen leiden tot posthemorragische anemie. De klachten, symptomen en ernst (inclusief fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en de mate of uitgebreidheid van de bloeding en/of anemie (zie rubriek 4.9 'Behandeling van een bloeding'). In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijvoorbeeld epistaxis, gingivaal, gastro-intestinaal, urogenitaal, met inbegrip van abnormale vaginale of toegenomen menstruele bloedingen) en anemie vaker gezien tijdens een langdurige behandeling met rivaroxaban, in vergelijking met een behandeling met een VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van het hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies en voor het kwantificeren van de klinische relevantie van manifest bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht.
Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij bepaalde patiëntengroepen, bijvoorbeeld bij patiënten met ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is en/of die gelijktijdig een behandeling krijgen die de hemostase beïnvloedt (zie rubriek 4.4 'Risico op bloedingen'). Menstruele bloedingen kunnen intensiever worden en/of langer duren. Bloedingscomplicaties kunnen zich uiten in zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspnoe en onverklaarde shock. In sommige gevallen zijn symptomen van cardiale ischaemie zoals angina pectoris als gevolg van anemie waargenomen. Bekende complicaties als gevolg van een ernstige bloeding, zoals compartimentsyndroom en nierfalen als gevolg van hypoperfusie of nefropathie gerelateerd aan antistollingsmiddel, zijn gemeld voor Xarelto. Daarom moet bij de beoordeling van de conditie van patiënten die worden behandeld met anticoagulantia altijd de mogelijkheid van een bloeding worden overwogen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie :
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Zeldzame gevallen van overdosering tot maximaal 1.960 mg zijn gemeld. In geval van overdosering moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op bloedingscomplicaties of andere bijwerkingen (zie hieronder “Behandeling van een bloeding”). Vanwege gelimiteerde absorptie wordt een plafond-effect zonder verdere stijging van de gemiddelde plasmaconcentratie verwacht bij supratherapeutische doses van 50 mg rivaroxaban of meer.
Een specifiek reverterend middel (andexanet alfa) dat de farmacodynamische effecten van rivaroxaban tegengaat, is beschikbaar (zie de samenvatting van de productkenmerken van andexanet alfa).
Gebruik van actieve kool om de absorptie te verminderen kan in geval van overdosering van rivaroxaban worden overwogen.

Behandeling van een bloeding
Mocht een bloedingcomplicatie optreden bij een patiënt die rivaroxaban krijgt, dan dient de volgende inname van rivaroxaban te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt, naargelang wat passend wordt geacht. Rivaroxaban heeft een halfwaardetijd van ongeveer 5 tot 13 uur (zie rubriek 5.2). Behandeling dient per patiënt te worden afgestemd op basis van de ernst en locatie van de hemorragie. Gepaste symptomatische behandeling kan naar behoefte worden gegeven, zoals mechanische compressie (bijv. voor ernstige epistaxis), chirurgische hemostase met procedures voor het controleren van bloedingen, suppletie van vocht en hemodynamische ondersteuning, bloedproducten (erytrocytenconcentraat of fresh frozen plasma, afhankelijk van de geassocieerde anemie of coagulopathie) of bloedplaatjes.
Als een bloeding niet onder controle gebracht kan worden door bovengenoemde maatregelen, dient toediening van, hetzij een specifieke factor Xa-remmer-reverterend middel (andexanet alfa), dat de farmacodynamische effecten van rivaroxaban tegengaat, of een specifiek procoagulans middel te worden overwogen, zoals protrombinecomplex-concentraat (PCC), geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (APCC) of recombinant-factor VIIa (rFVIIa), te worden overwogen. Er is echter momenteel zeer weinig klinische ervaring met het gebruik van deze geneesmiddelen bij personen die rivaroxaban krijgen. De aanbeveling is ook gebaseerd op beperkte niet-klinische gegevens. Herdosering van recombinant-factor VIIa moet worden overwogen en getitreerd afhankelijk van de verbetering van de bloeding. Bij ernstige bloedingen moet een consult bij een stollingsexpert worden overwogen, indien deze op locatie aanwezig is (zie rubriek 5.1).

Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de antistollingswerking van rivaroxaban. Er is beperkte ervaring met tranexaminezuur en geen ervaring met aminocapronzuur en aprotinine bij personen die rivaroxaban krijgen. Er is geen wetenschappelijke grond voor de werkzaamheid van, noch ervaring met het gebruik van het systemische hemostaticum desmopressine bij personen die rivaroxaban krijgen.
Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is rivaroxaban naar verwachting niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische middelen, directe factor Xa remmers, ATC code: B01AF01

Werkingsmechanisme
Rivaroxaban is een zeer selectieve directe factor Xa-remmer met orale biologische beschikbaarheid. Remming van factor Xa onderbreekt de intrinsieke en extrinsieke route van de bloedstollingscascade, met als gevolg remming van zowel de trombineformatie als de stolselvorming. Rivaroxaban remt trombine (geactiveerd factor II) niet en er is geen effect op bloedplaatjes aangetoond.

Farmacodynamische effecten
Er werd een dosisafhankelijke remming van factor Xa-activiteit waargenomen bij de mens. De protrombinetijd (PT) wordt dosisafhankelijk beïnvloed door rivaroxaban, en heeft een hoge correlatie met de plasmaconcentraties (r-waarde 0,98) wanneer Neoplastin in de bepaling wordt gebruikt. Andere reagentia zullen andere resultaten opleveren. De aflezing van de PT dient in seconden te gebeuren, omdat de INR alleen is gekalibreerd en gevalideerd voor coumarines en niet kan worden gebruikt voor andere anticoagulantia. Bij patiënten die een grote orthopedische operatie ondergingen, varieerden de 5/95 percentielen voor PT (Neoplastine) 2 - 4 uur na inname van de tablet (d.w.z. op het tijdstip van maximaal effect) van 13 tot 25 s (basiswaarden vóór chirurgie 12 tot 15 s).
In een klinische farmacologische studie naar het terugdraaien van de farmacodynamische effecten van rivaroxaban bij gezonde volwassen proefpersonen (n=22), werden de effecten van een eenmalige dosis (50 IU/kg) van 2 verschillende typen PCC’s, een 3-factor PCC (Factor II, IX en X) en een 4-factor PCC (Factor II, VII, IX en X), onderzocht. De 3-factor PCC verlaagde de gemiddelde Neoplastin PT-waarden met circa 1,0 seconde binnen 30 minuten, vergeleken met een verlaging van ongeveer 3,5 seconden die waargenomen werd bij de 4-factor PCC. Daarentegen had de 3-factor PCC een groter en sneller algemeen effect op het terugdraaien van veranderingen in endogene trombineaanmaak dan de 4-factor PCC (zie rubriek 4.9).
De APTT (*activated partial thromboplastin time*) en HepTest worden ook dosisafhankelijk verlengd; deze worden echter niet aanbevolen om het farmacodynamische effect van rivaroxaban te beoordelen. Het is niet nodig om stollingsparameters te bewaken tijdens behandeling met rivaroxaban in de klinische praktijk. Indien echter klinisch geïndiceerd kunnen de rivaroxabanspiegels worden gemeten met gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa-testen (zie rubriek 5.2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Preventie van VTE bij volwassen patiënten die electief een heup- of knievervangende operatie ondergaan
Het klinische programma met rivaroxaban is opgesteld om de werkzaamheid van rivaroxaban aan te tonen voor de preventie van VTE, d.w.z. proximale en distale diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) bij patiënten die een grote orthopedische operatie aan de onderste ledematen ondergaan. Meer dan 9.500 patiënten (7.050 met een totale heupvervanging en 2.531 met een totale knievervanging) werden onderzocht in gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde klinische fase III-onderzoeken, het RECORD-programma.
Rivaroxaban 10 mg eenmaal daags (1 dd) werd niet eerder gegeven dan 6 uur na de operatie en werd vergeleken met enoxaparine 40 mg eenmaal daags, waarmee 12 uur vóór de operatie werd gestart.
In alle drie de fase III-onderzoeken (zie Tabel 4) reduceerde rivaroxaban significant het totale aantal gevallen van VTE (alle venografisch gedetecteerde of symptomatische DVT's, niet-fatale PE en overlijden) en het aantal gevallen van ernstige VTE (proximale VTE, niet-fatale PE en

VTE-gerelateerd overlijden), de vooraf gespecificeerde primaire en belangrijkste secundaire eindpunten voor de werkzaamheid. Bovendien was in alle drie de onderzoeken het aantal gevallen van symptomatische VTE (symptomatische DVT, niet-fatale PE, VTE-gerelateerd overlijden) bij patiënten die werden behandeld met rivaroxaban lager dan bij patiënten die met enoxaparine werden behandeld.
Het belangrijkste eindpunt voor de veiligheid, ernstige bloedingen, was vergelijkbaar in aantal bij patiënten die met rivaroxaban 10 mg en met enoxaparine 40 mg werden behandeld.

Tabel 4: Resultaten betreffende werkzaamheid en veiligheid uit klinische fase III-onderzoeken

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Onderzoeks-populatie	4.541 patiënten die een totale heupvervanging kregen			2.509 patiënten die een totale heupvervanging kregen			2.531 patiënten die een totale knievervanging kregen		
Dosis en duur van de behandeling na de operatie	Rivaroxaban 10 mg 1dd 35 ± 4 dagen	Enoxaparine 40 mg 1dd 35 ± 4 dagen	p	Rivaroxaban 10 mg 1dd 35 ± 4 dagen	Enoxaparine 40 mg 1dd 12 ± 2 dagen	p	Rivaroxaban 10 mg 1dd 12 ± 2 dagen	Enoxaparine 40 mg 1dd 12 ± 2 dagen	p
Totale VTE	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0,001
Ernstige VTE	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Symptomatische VTE	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Ernstige bloedingen	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

De analyse van de gepoolde resultaten van de fase III-onderzoeken bevestigde de gegevens die in de afzonderlijke onderzoeken werden verkregen met betrekking tot de reductie van het totale aantal VTE's, ernstige VTE's en symptomatische VTE's met rivaroxaban 10 mg eenmaal daags vergeleken met enoxaparine 40 mg eenmaal daags.

In aanvulling op het fase III RECORD programma heeft er een post-autorisatie, non-interventionele, open-label cohortstudie (XAMOS) plaatsgevonden bij 17.413 patiënten die een grote orthopedische operatie aan de heup of knie ondergingen, om rivaroxaban te vergelijken met andere farmacologische tromboseprofylaxe (standaardprocedure) in een real-life omgeving. Symptomatische VTE kwam voor bij 57 (0,6%) van de patiënten in de rivaroxaban-groep (n=8.778) en bij 88 (1,0%) patiënten in de groep die behandeld werd conform de standaardprocedure (n=8.635; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91; veiligheidspopulatie). Ernstige bloedingen kwamen voor bij 35 (0,4%) van de patiënten in de rivaroxaban-groep en bij 29 (0,3%) patiënten in de groep die behandeld werd conform de standaardprocedure (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). De resultaten waren consistent met de resultaten van de voornaamste gerandomiseerde studies.

Behandeling van DVT en PE, en preventie van recidief DVT en PE
Het klinische programma met rivaroxaban is opgezet om de werkzaamheid van rivaroxaban bij de initiële en de voortgezette behandeling van acute DVT en PE en bij de preventie van recidieven aan te tonen.
Meer dan 12.800 patiënten werden onderzocht in vier gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische fase III-onderzoeken (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension en Einstein Choice) en additioneel werd een vooraf bepaalde gepoolde analyse van de Einstein DVT- en Einstein PE-onderzoeken uitgevoerd. De totale, gecombineerde behandelduur was in alle onderzoeken maximaal 21 maanden.

In het Einstein DVT-onderzoek werden 3.449 patiënten met acute DVT onderzocht voor de behandeling van DVT en de preventie van recidief DVT en PE (patiënten met symptomatische PE werden van dit onderzoek uitgesloten). De behandelduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden en was afhankelijk van het klinische oordeel van de onderzoeker.
In de eerste 3 weken van de behandeling van acute DVT werd tweemaal daags 15 mg rivaroxaban toegediend. Dit werd gevolgd door eenmaal daags 20 mg rivaroxaban.

In het Einstein PE-onderzoek werden 4.832 patiënten met acuut PE onderzocht voor de behandeling van PE en de preventie van recidief DVT en PE. De behandelduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden en was afhankelijk van het klinisch oordeel van de onderzoeker.
In de eerste 3 weken van de behandeling van acute PE werd tweemaal daags 15 mg rivaroxaban toegediend. Dit werd gevolgd door eenmaal daags 20 mg rivaroxaban.

Bij zowel het Einstein DVT- als het Einstein PE-onderzoek bestond het vergelijkende behandelregime uit enoxaparine dat ten minste 5 dagen werd toegediend in combinatie met een behandeling met een vitamine K-antagonist, totdat de PT/INR binnen het therapeutische bereik viel (≥ 2,0). De behandeling werd voortgezet met een vitamine K-antagonist, waarvan de dosis zo werd aangepast dat de PT/INR-waarden binnen het therapeutisch bereik van 2,0 tot 3,0 bleven.

In het Einstein Extension-onderzoek werden 1.197 patiënten met DVT of PE onderzocht voor de preventie van recidief DVT en PE. De behandelduur bedroeg een additionele 6 of 12 maanden bij patiënten die reeds een behandeling van 6 tot 12 maanden voor een veneuze trombo-embolie hadden ondergaan en was afhankelijk van het klinische oordeel van de onderzoeker. Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg werd vergeleken met placebo.

Einstein DVT, Einstein PE en Einstein Extension gebruikten dezelfde vooraf gedefinieerde primaire en secundaire eindpunten voor de werkzaamheid. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was symptomatisch, recidief VTE, gedefinieerd als de samenstelling van recidief DVT of fatale of niet-fatale PE. Het secundaire eindpunt voor de werkzaamheid was gedefinieerd als de samenstelling van recidief DVT, niet-fatale PE en mortaliteit door alle oorzaken.
In het Einstein Choice-onderzoek werden 3.396 patiënten met bevestigde symptomatische DVT en/of PE die een antistollingsbehandeling van 6 tot 12 maanden hadden ondergaan, onderzocht voor de preventie van fatale PE of niet-fataal, symptomatisch recidief DVT of PE. Patiënten met een indicatie voor voortgezette antistollingsbehandeling met een therapeutische dosering werden uitgesloten van het onderzoek. De behandelduur was

tot 12 maanden, afhankelijk van de individuele randomisatiedatum (mediaan: 351 dagen). Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg en rivaroxaban eenmaal daags 10 mg werden vergeleken met eenmaal daags 100 mg acetylsalicylzuur.
Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was symptomatisch, recidief VTE, gedefinieerd als de samenstelling van recidief DVT of fatale of niet-fatale PE.
In het Einstein DVT-onderzoek (zie Tabel 5) werd aangetoond dat rivaroxaban non-inferieur was aan enoxaparine/VKA op basis van het primaire resultaat voor de werkzaamheid (p < 0,0001 (test voor non-inferioriteit); hazardratio (HR): 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (test voor superioriteit)). Het vooraf gespecificeerde netto klinische voordeel (primaire resultaat voor de werkzaamheid plus ernstige bloeding) werd gerapporteerd met een HR van 0,67 ((95%-BI: 0,47 – 0,95), nominale p-waarde p = 0,027) ten gunste van rivaroxaban. Gemiddeld lagen de INR-waarden 60,3% van de tijd in de therapeutische range tijdens de gemiddelde behandelduur van 189 dagen en 55,4%, 60,1% en 62,8% van de tijd voor de groepen die respectievelijk 3, 6 en 12 maanden behandeling kregen toegewezen. In de enoxaparine/VKA-groep was er geen duidelijke relatie tussen het gemiddelde niveau van de TTR (Time in Target INR Range van 2,0 - 3,0) in centra gegroepeerd in tertielen van gelijke grootte en de incidentie van recidief VTE (P = 0,932 voor interactie). In centra in het hoogste tertiel was de HR van rivaroxaban versus warfarine 0,69 (95%-BI: 0,35 - 1,35).

De incidentiepercentages voor het primaire eindpunt voor veiligheid (ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding) en het secundaire eindpunt voor veiligheid (ernstige bloeding) waren in beide behandelgroepen ongeveer gelijk.

Tabel 5: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van fase III Einstein DVT

Onderzoekspopulatie	**3.449 patiënten met symptomatische acute diep-veneuze trombose**	
Behandeldosering en -duur	**Rivaroxaban [a)] 3, 6 of 12 maanden N = 1.731**	**Enoxaparine/VKAb) 3, 6 of 12 maanden N = 1.718**
Symptomatische recidief VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Symptomatische recidief PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symptomatische recidief DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symptomatische PE en DVT	1 (0,1%)	0
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Ernstige bloeding	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Drie weken rivaroxaban tweemaal daags 15 mg en daarna eenmaal daags 20 mg
b) Ten minste 5 dagen enoxaparine in overlap met VKA, gevolgd door alleen VKA
* p < 0,0001 (non-inferioriteit t.o.v. een vooraf gespecificeerde HR van 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (superioriteit)

In het Einstein PE-onderzoek (zie Tabel 6) werd aangetoond dat rivaroxaban non-inferieur was aan enoxaparine/VKA op basis van het primaire resultaat voor de werkzaamheid (p = 0,0026 (test voor non-inferioriteit); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Het vooraf gespecificeerde netto klinische voordeel (primaire resultaat voor de werkzaamheid plus ernstige bloeding) werd gerapporteerd met een HR van 0,849 ((95%-BI: 0,633 – 1,139), nominale p-waarde p = 0,275). Gemiddeld lagen de INR-waarden 63% van de tijd in de therapeutische range tijdens de gemiddelde behandelduur van 215 dagen en 57%, 62% en 65% van de tijd voor de groepen die respectievelijk 3, 6 en 12 maanden behandeling kregen toegewezen. In de enoxaparine/VKA-groep was er geen duidelijke relatie tussen het gemiddelde niveau van de TTR (Time in Target INR Range van 2,0 - 3,0) in centra gegroepeerd in tertielen van gelijke grootte en de incidentie van recidief VTE (P=0,082 voor interactie). In centra in het hoogste tertiel was de HR van rivaroxaban versus warfarine 0,642 (95%-BI: 0,277 - 1,484).

De incidentiepercentages voor het primaire eindpunt voor veiligheid (ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding) waren iets lager in de rivaroxaban behandelgroep (10,3% (249/2.412)) dan in de enoxaparine/VKA-behandelgroep (11,4% (274/2.405)). De incidentiepercentages voor het secundaire eindpunt voor veiligheid (ernstige bloeding) was lager in de rivaroxabangroep (1,1% (26/2.412)) dan in de enoxaparine/VKA-groep (2,2% (52/2405)) met een HR van 0,493 (95%-BI: 0,308 - 0,789).

Tabel 6: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van fase III Einstein PE

Onderzoekspopulatie	**4.832 patiënten met symptomatische acute PE**	
Behandeldosering en -duur	**Rivaroxaban [a)] 3, 6 of 12 maanden N=2.419**	**Enoxaparine/VKA[b)] 3, 6 of 12 maanden N=2.413**
Symptomatische recidief VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Symptomatische recidief PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Symptomatische recidief DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Symptomatische PE en DVT	0	2 (<0,1%)
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Ernstige bloeding	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Drie weken rivaroxaban tweemaal daags 15 mg en daarna eenmaal daags 20 mg
b) Ten minste 5 dagen enoxaparine in overlap met VKA, gevolgd door alleen VKA
* p < 0,0026 (non-inferioriteit t.o.v. een vooraf gespecificeerde HR van 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Er is een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van het eindpunt van de Einstein DVT- en PE-onderzoeken uitgevoerd (zie Tabel 7).

Tabel 7: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van de gepoolde analyse van fase III Einstein DVT en Einstein PE

Onderzoekspopulatie	**8.281 patiënten met symptomatische acute DVT of PE**	
Behandeldosering en -duur	**Rivaroxaban [a)] 3, 6 of 12 maanden N=4.150**	**Enoxaparine/VKA[b)] 3, 6 of 12 maanden N=4.131**
Symptomatische recidief VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symptomatische recidief PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symptomatische recidief DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symptomatische PE en DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Ernstige bloeding	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Drie weken rivaroxaban tweemaal daags 15 mg en daarna eenmaal daags 20 mg
b) Ten minste 5 dagen enoxaparine in overlap met VKA, gevolgd door alleen VKA

* p < 0,0001 (non-inferioriteit t.o.v. de vooraf gespecificeerde HR van 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Het vooraf gespecificeerde netto klinische voordeel (primaire resultaat voor de werkzaamheid plus ernstige bloeding) van de gepoolde analyse werd gerapporteerd met een HR van 0,771 ((95%-BI: 0,614 - 0,967), nominale p-waarde p = 0,0244).

In het Einstein Extension-onderzoek (zie Tabel 8) was rivaroxaban superieur aan placebo op basis van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid. Voor het primaire eindpunt voor veiligheid (ernstige bloeding) was er een niet-significante, numeriek hogere incidentie bij patiënten die werden behandeld met rivaroxaban eenmaal daags 20 mg dan bij placebo. Het secundaire eindpunt voor veiligheid (ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding) toonde hogere incidentiepercentages bij patiënten die werden behandeld met rivaroxaban eenmaal daags 20 mg dan bij placebo.

Tabel 8: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van fase III Einstein Extension

Onderzoekspopulatie	**1.197 patiënten gingen door met de behandeling en preventie van recidief veneuze trombo-embolie**	
Behandeldosering en -duur	**Rivaroxaban [a)] 6 of 12 maanden N=602**	**Placebo 6 of 12 maanden N=594**
Symptomatische recidief VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Symptomatische recidief PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Symptomatische recidief DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Ernstige bloeding	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinisch relevante niet-ernstige bloeding	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg
* p < 0,0001 (superioriteit); HR: 0,185 (0,087 – 0,393)

In het Einstein Choice-onderzoek (zie Tabel 9) waren rivaroxaban 20 mg en 10 mg beide superieur t.o.v. 100 mg acetylsalicylzuur voor het primaire eindpunt voor werkzaamheid. Het belangrijkste eindpunt voor veiligheid (voorvallen van ernstige bloeding) was vergelijkbaar voor patiënten die werden behandeld met rivaroxaban eenmaal daags 20 mg, eenmaal daags 10 mg en 100 mg acetylsalicylzuur.

Tabel 9: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van fase III-Einstein Choice

Onderzoekspopulatie	**3.396 patiënten gingen door met de preventie van recidief veneuze trombo-embolie**		
Behandeldosering	**Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg N = 1.107**	**Rivaroxaban eenmaal daags 10 mg N = 1.127**	**ASA eenmaal daags 100 mg N = 1.131**
Behandelduur mediaan [interkwartiel bereik]	349 [189-362] dagen	353 [190-362] dagen	350 [186-362] dagen
Symptomatische recidief VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Symptomatische recidief PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Symptomatische recidief DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Symptomatische recidief VTE, MI, CVA, of niet-CZS systemische embolie	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Ernstige bloeding	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinisch relevante niet-ernstige bloeding	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Symptomatische recidief VTE of ernstige bloeding (netto klinisch voordeel)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* p < 0,001(superioriteit) rivaroxaban eenmaal daags 20 mg t.o.v. ASA eenmaal daags 100 mg; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)
** p < 0,001 (superioriteit) rivaroxaban eenmaal daags 10 mg t.o.v. ASA eenmaal daags 100 mg; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)
+ Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg t.o.v. ASA eenmaal daags 100 mg; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), p = 0,0009 (nominaal)
++ Rivaroxaban eenmaal daags 10 mg t.o.v. ASA eenmaal daags 100 mg; HR = 0,32 (0,18 - 0,55), p < 0,0001 (nominaal)

In aanvulling op het fase III EINSTEIN-programma werd een prospectief, non-interventie, open-label cohortstudie (XALIA) uitgevoerd met centrale beoordeling van de uitkomsten waaronder terugkerende VTE, ernstige bloedingen en overlijden. Er werden 5.142 patiënten met acute DVT geïncludeerd om het langetermijnveiligheidsprofiel van rivaroxaban te onderzoeken in vergelijking met de groep die antistollingsbehandeling ontving conform de standaardprocedure in de klinische praktijk. De percentages voor ernstige bloedingen, terugkerende VTE en mortaliteit ongeacht de oorzaak met rivaroxaban bedroegen respectievelijk 0,7%, 1,4% en 0,5%. Er was sprake van verschillen wat betreft patiëntkenmerken bij baseline zoals leeftijd, kanker en nierfunctiestoornis. Om de bij baseline gemeten verschillen te corrigeren werd een vooraf gespecificeerde gestratificeerde propensity-score analyse uitgevoerd maar desondanks kunnen de resultaten beïnvloed worden door resterende confounding. Gecorrigeerde HR's voor rivaroxaban in vergelijking met die voor standaardprocedures betreffende ernstige bloedingen, terugkerende VTE en mortaliteit ongeacht de oorzaak waren respectievelijk 0,77 (95%-BI 0,40-1,50), 0,91 (95%-BI 0,54-1,54) en 0,51 (95%-BI 0,24-1,07).
Deze resultaten bij patiënten die in de klinische praktijk werden waargenomen, komen overeen met het vastgestelde veiligheidsprofiel voor deze indicatie.

In een post-autorisatie, non-interventionele studie onder meer dan 40.000 patiënten zonder een voorgeschiedenis van kanker uit vier landen werd rivaroxaban voorgeschreven voor de behandeling of preventie van DVT en PE. Symptomatische/klinisch duidelijke VTE/trombo-embolische voorvallen leidend tot ziekenhuisopname varieerden van 0,64 (95%-BI 0,40 - 0,97) per 100 patiëntjaren in het Verenigd Koninkrijk tot 2,30 (95%-BI 2,11 - 2,51) per 100 patiëntjaren voor Duitsland. Bloedingen leidend tot ziekenhuisopname per 100 patiëntjaren kwamen voor bij 0,31 (95%-BI 0,23 - 0,42) voor intracraniële bloeding, 0,89 (95%-BI 0,67 - 1,17) voor gastro-intestinale bloeding, 0,44 (95%-BI 0,26 - 0,74) voor urogenitale bloeding en 0,41 (95%-BI 0,31 - 0,54) voor andere bloedingen.

Patiënten met een hoog risico van drievoudig positief antifosfolipidesyndroom
In opdracht van de onderzoeker werd in een gerandomiseerde, multicenter open-labelstudie met geblindeerde eindpunttoekenning rivaroxaban vergeleken met warfarine bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidesyndroom en met een hoog risico op trombo-embolische voorvallen (positief voor alle drie antifosfolipidetests: lupus anticoagulans, anticardiolipine-antilichamen en anti-bèta 2-glycoproteïne 1-antilichamen). De studie werd voortijdig beëindigd na de opname van 120 patiënten wegens een te groot aantal voorvallen bij patiënten in de rivaroxabangroep. Gemiddelde follow-up was 569 dagen. 59 patiënten werden gerandomiseerd op rivaroxaban 20 mg (15 mg voor patiënten met een creatinineklaring (crCl) <50 ml/min) en 61 op warfarine (INR 2,0-3,0). Bij 12% van de patiënten die rivaroxaban kregen, deden zich trombo-embolische voorvallen voor (4 hersen- en 3 hartinfarcten). Onder patiënten die warfarine kregen, werden geen incidenten gemeld. Ernstige bloedingen deden zich voor bij 4 patiënten (7%) in de rivaroxabangroep en 2 patiënten (3%) in de warfarinegroep.

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xarelto in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van trombo-embolieën (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch

gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Rivaroxaban wordt snel geabsorbeerd, waarbij maximale concentraties (C_{max}) 2 - 4 uur na het innemen van de tablet worden bereikt. De orale absorptie van rivaroxaban is vrijwel volledig en de orale biologische beschikbaarheid is hoog (80 - 100%) voor de dosis van een tablet van 2,5 mg en 10 mg, ongeacht de nuchterheids-/voedingsconditie. Inname met voedsel heeft geen effect op de AUC of de C_{max} van rivaroxaban bij de 2,5 mg en 10 mg dosis. De rivaroxaban 2,5 mg en 10 mg tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden.
De farmacokinetiek van rivaroxaban is bij benadering lineair tot aan ongeveer 15 mg eenmaal daags. Bij hogere doses laat rivaroxaban oplossingsgelimiteerde absorptie zien met een verlaagde biologische beschikbaarheid en een verlaagde absorptiesnelheid bij een verhoogde dosis. Dit effect is sterker in nuchtere dan in gevoede status. De variabiliteit in de farmacokinetiek van rivaroxaban is gering, waarbij de interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt%) tussen 30% en 40% ligt, behalve op de dag van operatie en de daaropvolgende dag waarbij de variabiliteit in blootstelling hoog is (70%).
De absorptie van rivaroxaban is afhankelijk van de plaats waar het in het maag-darmkanaal vrijkomt. Er is een afname van de AUC en de C_{max} van respectievelijk 29% en 56% gerapporteerd ten opzichte van tabletten, wanneer rivaroxaban-granulaat vrijkomt in het proximale deel van de dunne darm. De blootstelling is nog meer verlaagd wanneer rivaroxaban vrijkomt in het distale deel van de dunne darm of in het colon ascendens. Daarom dient toediening van rivaroxaban distaal van de maag te worden vermeden, omdat dit kan leiden tot verlaagde absorptie en hieraan gerelateerde verlaagde blootstelling aan rivaroxaban.
De biologische beschikbaarheid (AUC en C_{max}) was, ten opzichte van een hele tablet, vergelijkbaar voor 20 mg oraal toegediend rivaroxaban als vermalen tablet, gemengd met appelmoes, of opgelost in water en toegediend via een maagsonde, gevolgd door een vloeibare maaltijd. Gezien het voorspelbare, dosisafhankelijke farmacokinetische profiel van rivaroxaban, zijn de resultaten van dit onderzoek met betrekking tot de biologische beschikbaarheid waarschijnlijk ook van toepassing op lagere doses van rivaroxaban.

Distributie
De binding aan plasma-eiwitten bij de mens is hoog, ongeveer 92% tot 95%, waarbij serumalbumine de belangrijkste bindende component is. Het distributievolume is matig met een V_{ss} van ongeveer 50 liter.

Biotransformatie en eliminatie
Ongeveer 2/3 van de toegediende dosis rivaroxaban ondergaat een metabolische afbraak, waarvan de helft geëlimineerd wordt via de renale en de andere helft via de fecale route. Het resterende 1/3 deel van de toegediende dosis ondergaat directe uitscheiding van de onveranderde verbinding via de urine, hoofdzakelijk via actieve renale secretie.
Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2J2 en CYP-onafhankelijke mechanismen. Oxidatieve degradatie van de morfolinonegroep en hydrolyse van de amidebindingen zijn de belangrijkste aangrijpingspunten bij de biotransformatie. Uit *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat rivaroxaban een substraat is van de transporteiwitten Pgp (P-glycoproteïne) en BCRP (*breast cancer resistance protein*).
In humaan plasma is onveranderd rivaroxaban de belangrijkste component, zonder belangrijke of actieve circulerende metabolieten. Met een systemische klaring van ongeveer 10 l/u kan rivaroxaban worden geclassificeerd als stof met lage klaring. Na intraveneuze toediening van een 1 mg dosis is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 4,5 uur. Na orale toediening wordt de eliminatie gelimiteerd door de absorptiesnelheid. Eliminatie van rivaroxaban uit plasma vindt bij jonge mensen plaats met terminale halfwaardetijden van 5 tot 9 uur en bij ouderen bedragen de terminale halfwaardetijden 11 tot 13 uur.

Bijzondere populaties
Geslacht
Er waren geen klinisch relevante verschillen in farmacokinetiek en farmacodynamiek tussen mannelijke en vrouwelijke patiënten.

Oudere patiënten
Oudere patiënten hadden hogere plasmaconcentraties dan jongere patiënten en hun gemiddelde AUC-waarden waren ongeveer 1,5 maal zo hoog, voornamelijk door de lagere (schijnbare) totale en renale klaring. Aanpassen van de dosis is niet nodig.

Verschillende gewichtscategorieën
Uitersten in lichaamsgewicht (< 50 kg of > 120 kg) hadden slechts een kleine invloed op de plasmaconcentraties rivaroxaban (minder dan 25%). Aanpassen van de dosis is niet nodig.

Interetnische verschillen
Er zijn geen klinisch relevante interetnische verschillen waargenomen tussen blanke, negroïde, Spaanse, Japanse of Chinese patiënten wat betreft de farmacokinetiek en farmacodynamiek van rivaroxaban.

Leverinsufficiëntie
Cirrotische patiënten met lichte leverinsufficiëntie (classificatie Child Pugh A) vertoonden slechts kleine veranderingen in de farmacokinetiek van rivaroxaban (gemiddeld een 1,2-voudige stijging van de AUC-waarde voor rivaroxaban), nagenoeg vergelijkbaar met de gematchte controlegroep van gezonde mensen. Bij cirrotische patiënten met matige leverinsufficiëntie (classificatie Child Pugh B) was de gemiddelde AUC-waarde significant 2,3-voudig verhoogd ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Ongebonden AUC was 2,6-voudig verhoogd. Deze patiënten hadden ook een verminderde renale eliminatie, vergelijkbaar met patiënten met matige nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.
De remming van de werking van factor Xa was met een factor 2,6 verhoogd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie ten opzichte van gezonde vrijwilligers; de verlenging van de PT werd vergelijkbaar verhoogd met een factor 2,1. Patiënten met matige leverinsufficiëntie waren gevoeliger voor rivaroxaban wat resulteerde in een grotere PK/PD verhouding tussen concentratie en PT.
Rivaroxaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leveraandoening gepaard gaande met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico, waaronder cirrotische patiënten met Child-Pugh B en C (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie
Er was een stijging van de blootstelling aan rivaroxaban die gecorreleerd is aan de vermindering van de nierfunctie, zoals vastgesteld door bepaling van de creatinineklaring. Bij personen met lichte (creatinineklaring 50 - 80 ml/min), matige (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) en ernstige (creatinineklaring 15 - 29 ml/min) nierinsufficiëntie, waren de plasmaconcentraties (AUC-waarden) van rivaroxaban verhoogd met respectievelijk een factor 1,4; 1,5 en 1,6. De corresponderende toename van farmacodynamische effecten was meer uitgesproken. Bij personen met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie was de werking van factor Xa verhoogd met respectievelijk een factor 1,5; 1,9 en 2,0 vergeleken met gezonde vrijwilligers; verlenging van de PT was vergelijkbaar verhoogd met respectievelijk een factor 1,3; 2,2 en 2,4. Er zijn geen gegevens bij patiënten met een

creatinineklaring < 15 ml/min.
Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is rivaroxaban naar verwachting niet dialyseerbaar.
Gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min. Voorzichtigheid is geboden wanneer rivaroxaban door patiënten met creatinineklaring 15 – 29 ml/min wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische gegevens bij patiënten
Bij patiënten die 10 mg rivaroxaban eenmaal daags kregen ter preventie van VTE, was de geometrische gemiddelde concentratie (90% voorspellingsinterval) 2 - 4 uur en ongeveer 24 uur na de toediening (wat een ruwe weergave is van de maximale en minimale concentraties gedurende het doseringsinterval) respectievelijk 101 (7 - 273) en 14 (4 - 51) mcg/l.

Relatie farmacokinetiek/farmacodynamiek
De farmacokinetische/farmacodynamische relatie (PK/PD) tussen de plasmaconcentratie van rivaroxaban en een aantal PD eindpunten (factor Xa-remming, PT, APTT, HepTest) is geëvalueerd na toediening van een groot bereik aan doseringen (5 - 30 mg tweemaal daags). De relatie tussen de rivaroxabanconcentratie en factor Xa-activiteit kon het best beschreven worden door een E_{max}-model. Voor PT beschreef een lineair interceptmodel de gegevens beter. Afhankelijk van welk PT reagens gebruikt werd, was er een aanzienlijk verschil in de helling. Als Neoplastine PT gebruikt werd, was de baseline PT ongeveer 13 s en was de helling rond 3 tot 4 s/(100 mcg/l). De resultaten van de PK/PD analyses in fase II en III waren overeenkomstig de gegevens die bij gezonde deelnemers werden gevonden. Bij patiënten werden de baseline-factor Xa en PT beïnvloed door de operatie, met als gevolg een verschil in de concentratie-PT helling tussen de dag na de operatie en steady state.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld bij de indicatie primaire preventie van VTE.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige dosering, fototoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en juveniele toxiciteit.
De effecten die waargenomen zijn in toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering zijn met name het gevolg van buitensporige farmacodynamische activiteit van rivaroxaban. Bij ratten werden verhoogde IgG en IgA plasmaspiegels gezien bij klinisch relevante blootstellingsniveaus.
Bij ratten werden er geen effecten gezien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat reproductietoxiciteit gerelateerd is aan het farmacologische werkingsmechanisme van rivaroxaban (bijv. bloedingscomplicaties). Embryofoetale toxiciteit (verlies post-implantatie, vertraagde/versnelde ossificatie, hepatische meervoudige lichtgekleurde vlekjes) en een verhoogde incidentie van vaak voorkomende misvormingen alsmede placentale afwijkingen werden geobserveerd bij klinisch relevante plasmaconcentraties. In de pre- en postnatale studie bij ratten werd een verlaagde levensvatbaarheid van de nakomelingen geobserveerd bij doses die toxisch waren voor de moeders.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Lactosemonohydraat
Hypromellose (2910)
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Macrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titaniumdioxide (E 171)
Rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Vermalen van tabletten
In water en appelmoes zijn vermalen rivaroxaban-tabletten stabiel gedurende maximaal 4 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vouwdoosjes met 5, 10, 14, 28, 30 of 98 filmomhulde tabletten in blisters van polypropeen/aluminiumfolie.
Vouwdoosjes van 10 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisters van polypropeen/aluminiumfolie.
Multiverpakkingen met 10 verpakkingen van 10 x 1 (100 filmomhulde tabletten) in geperforeerde eenheidsdosisblisters van polypropeen/aluminiumfolie.
Vouwdoosjes van 5, 10 of 30 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/aluminiumfolie blisters.
HDPE flessen met een PP schroefdop met daarin 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vermalen van tabletten
Rivaroxaban-tabletten mogen worden vermalen en opgelost in 50 ml water en toegediend via een neus-maagsonde of maagsonde nadat is vastgesteld dat de sonde correct in de maag is geplaatst. Daarna moet de sonde worden gespoeld met water. Aangezien de absorptie van rivaroxaban afhankelijk is van de plaats waar het geneesmiddel wordt vrijgegeven, moet toediening van rivaroxaban distaal van de maag worden vermeden omdat dit kan leiden tot een verminderde absorptie en daardoor tot een verminderde blootstelling aan het geneesmiddel. Enterale voeding is niet vereist direct na toediening van de 10mg-tabletten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 september 2008
Datum van laatste verlenging: 22 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2024

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.