Xarelto 1 mg/ml (103,4 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xarelto 1 mg/ml granulaat voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het granulaat bevat 19,7 mg rivaroxaban per gram.
Elke fles bevat 51,7 mg rivaroxaban of 103,4 mg rivaroxaban.
Na reconstitutie bevat de suspensie voor oraal gebruik 1 mg rivaroxaban per ml.

Hulpstof met bekend effect
Elke ml van de gereconstitueerde suspensie voor oraal gebruik bevat 1,8 mg natriumbenzoaat (E 211), zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie
Wit granulaat

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van recidief VTE bij voldragen neonaten, zuigelingen en peuters, kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, na een initiële parenterale antistollingsbehandeling gedurende ten minste 5 dagen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De dosis en frequentie van toediening worden bepaald op basis van het lichaamsgewicht (zie Tabel 1).

Tabel 1: Aanbevolen dosis voor Xarelto bij pediatrische patiënten, van voldragen neonaten (na orale voeding gedurende ten minste 10 dagen en met een gewicht van ten minste 2,6 kg) tot kinderen jonger dan 18 jaar

Lichaamsgewicht [kg]		Dosisregime rivaroxaban			Totale dagelijkse dosis	Geschikte blauwe spuit
		(1 mg rivaroxaban komt overeen met 1 ml suspensie)				
Min.	Max.	eenmaal daags	2 maal daags	3 maal daags		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
12	< 30		5 mg		10 mg	5 ml of 10 ml
30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml

Het gewicht van het kind moet worden gecontroleerd en de dosis moet regelmatig worden geëvalueerd, in het bijzonder voor kinderen met een gewicht van minder dan 12 kg, om ervoor te zorgen dat een therapeutische dosis gehandhaafd blijft. Dosisaanpassingen mogen alleen worden gedaan op basis van veranderingen in lichaamsgewicht.

Frequentie van dosering:

- *Voor een eenmaaldaags regime*

De doses moeten worden ingenomen met een tussenpoos van ongeveer 24 uur.

- *Voor een tweemaaldaags regime*

De doses moeten worden ingenomen met een tussenpoos van ongeveer 12 uur.

- *Voor een driemaaldaags regime*

De doses moeten worden ingenomen met een tussenpoos van ongeveer 8 uur.

Voor patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 2,6 kg tot minder dan 30 kg mag uitsluitend de suspensie voor oraal gebruik worden gebruikt. Het breken van Xarelto-tabletten of het gebruik van lagere sterkte Xarelto-tabletten om te proberen doses te verstrekken voor kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg is niet gewenst.
Voor patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 30 kg kan Xarelto-suspensie voor oraal gebruik of kunnen Xarelto-tabletten van 15 mg of 20 mg eenmaal daags worden toegediend.

Xarelto-suspensie voor oraal gebruik wordt geleverd met blauwe doseerspuiten voor orale toediening: spuiten van 1 ml óf spuiten van 5 ml en 10 ml, plus bijbehorende adapter. Om te zorgen voor een nauwkeurige dosering wordt aanbevolen om de blauwe doseerspuiten voor orale toediening als volgt te gebruiken (zie Tabel 1):

- De blauwe doseerspuit van 1 ml (met maatverdelingen van 0,1 ml) voor patiënten met een gewicht van minder dan 4 kg
- De blauwe doseerspuit van 5 ml (met maatverdelingen van 0,2 ml) voor patiënten met een gewicht van 4 kg tot minder dan 30 kg
- De blauwe doseerspuit van 10 ml (met maatverdelingen van 0,5 ml) voor patiënten met een gewicht van 12 kg of meer

Voor patiënten met een gewicht van 12 kg tot minder dan 30 kg kan zowel de blauwe doseerspuit van 5 ml als van 10 ml worden gebruikt.

Het wordt aanbevolen dat de zorgverlener de patiënt of verzorger adviseert welke blauwe spuit te gebruiken om er zeker van te zijn dat het juiste volume wordt toegediend.
Het boekje met Instructies voor gebruik wordt met dit geneesmiddel meegeleverd.

Aanvang van de behandeling

- *Pediatrische patiënten, van voldragen neonaten tot jonger dan 6 maanden*

Een behandeling van pediatrische patiënten, van voldragen neonaten tot jonger dan 6 maanden, die na een zwangerschapsduur van ten minste 37 weken geboren zijn, minimaal 2,6 kg wegen en ten minste 10 dagen orale voeding hebben gekregen, moet worden ingesteld na een initiële parenterale antistollingsbehandeling gedurende ten minste 5 dagen (zie rubriek 4.4 en 5.1). Xarelto wordt toegediend op basis van het lichaamsgewicht in de formulering van de suspensie voor oraal gebruik (zie Tabel 1).

- *Pediatrische patiënten van 6 maanden tot jonger dan 18 jaar*

Een behandeling van pediatrische patiënten van 6 maanden tot jonger dan 18 jaar moet worden ingesteld na een initiële parenterale antistollingsbehandeling gedurende ten minste 5 dagen (zie rubriek 5.1). Xarelto wordt toegediend op basis van het lichaamsgewicht (zie Tabel 1).

Duur van behandeling

- *Alle kinderen, behalve kinderen jonger dan 2 jaar met kathetergerelateerde trombose*

Een behandeling moet worden voortgezet gedurende ten minste 3 maanden. Indien klinisch noodzakelijk kan de behandeling tot 12 maanden worden verlengd. Er zijn geen gegevens over kinderen beschikbaar die een dosisverlaging na een behandeling van 6 maanden ondersteunen. De voordelen en risico's van een voortgezette therapie na 3 maanden moeten op individuele basis worden beoordeeld, waarbij rekening moet worden gehouden met het risico op recidieftrombose tegenover het potentiële bloedingsrisico.

- *Kinderen jonger dan 2 jaar met kathetergerelateerde trombose*

Een behandeling moet worden voortgezet gedurende ten minste 1 maand. Indien klinisch noodzakelijk kan de behandeling tot 3 maanden worden verlengd. De voordelen en risico's van een voortgezette therapie na 1 maand moeten op individuele basis worden beoordeeld, waarbij rekening moet worden gehouden met het risico op recidieftrombose tegenover het potentiële bloedingsrisico.

Overslagen doses

- *Eenmaaldaags regime*

Bij inname eenmaal daags moet een overgeslagen dosis zo snel mogelijk worden ingenomen nadat dit werd opgemerkt, maar dan uitsluitend op dezelfde dag. Als dit niet mogelijk is, moet de patiënt de dosis overslaan en doorgaan met de volgende dosis, zoals voorgeschreven. De patiënt mag niet twee doses innemen om een overgeslagen dosis in te halen.

- *Tweemaaldaags regime*

Bij inname tweemaal daags moet een overgeslagen ochtenddosis zo snel mogelijk worden ingenomen nadat dit werd opgemerkt en mag die samen met de avonddosis worden ingenomen. Een overgeslagen avonddosis mag uitsluitend dezelfde avond worden ingenomen; de patiënt mag de volgende ochtend niet twee doses innemen.

- *Driemaaldaags regime*

Bij inname driemaal daags moet het driemaaldaagse toedieningsschema met tussenpozen van ongeveer 8 uur gewoon worden hervat bij de volgende geplande dosis zonder de overgeslagen dosis in te halen.

De volgende dag moet het kind het gebruikelijke eenmaal-, tweemaal- of driemaaldaagse regime voortzetten.

Overschakelen van parenterale antistollingsmiddelen naar Xarelto
Voor patiënten die op dat moment een parenteraal antistollingsmiddel krijgen, moet met Xarelto worden gestart 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande toediening van het parenterale geneesmiddel (bijv. LMWH) 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
Staak de behandeling met Xarelto en geef de eerste dosis parenteraal antistollingsmiddel op het moment dat de volgende dosis Xarelto zou moeten worden ingenomen.

Overschakelen van vitamine K-antagonisten (VKA's) naar Xarelto
De VKA-behandeling dient te worden stopgezet en behandeling met Xarelto dient te worden gestart zodra de *International Normalized Ratio* (INR) ≤ 2,5 is.
Wanneer patiënten overschakelen van VKA's naar Xarelto, treedt na de inname van Xarelto een foutieve verhoging van de INR-waarden op. De INR 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 kans op 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.
Kinderen die overschakelen van Xarelto naar VKA, moeten Xarelto voortzetten gedurende 48 uur na de eerste dosis VKA. Na 2 dagen van gelijktijdige toediening moet vóór de volgende geplande dosis Xarelto een INR worden bepaald. Het wordt aanbevolen om gelijktijdige toediening van Xarelto en VKA voort te zetten totdat de INR ≥ 2,0 is. Nadat Xarelto is stopgezet, kan 24 uur na de laatste dosis de INR op betrouwbare wijze worden bepaald (zie hierboven en rubriek 4.5).

Speciale populaties
Nierinsufficiëntie

- Kinderen van 1 jaar of ouder met lichte nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid 50 - 80 ml/min/1,73 m^2): de dosering hoeft niet te worden aangepast, op basis van gegevens over volwassenen en beperkte gegevens over pediatrische patiënten (zie rubriek 5.2).

- Kinderen van 1 jaar of ouder met matige of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min/1,73 m^2): Xarelto wordt niet aanbevolen, omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).
- Kinderen jonger dan 1 jaar: de nierfunctie mag uitsluitend met serumcreatinine worden bepaald. Xarelto wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 1 jaar met serumcreatinineresultaten boven het 97,5e percentiel (zie Tabel 2), omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

Tabel 2: Referentiewaarden van serumcreatinine bij kinderen jonger dan 1 jaar (Boer et al., 2010)

Leeftijd	97,5e percentiel van creatinine (µmol/l)	97,5e percentiel van creatinine (mg/dl)
Dag 1	81	0,92
Dag 2	69	0,78
Dag 3	62	0,70
Dag 4	58	0,66
Dag 5	55	0,62
Dag 6	53	0,60
Dag 7	51	0,58
Week 2	46	0,52
Week 3	41	0,46
Week 4	37	0,42
Maand 2	33	0,37
Maand 3	30	0,34
Maand 4–6	30	0,34
Maand 7–9	30	0,34
Maand 10–12	32	0,36

Leverinsufficiëntie
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over kinderen met 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).

Lichaamsgewicht
Voor kinderen wordt de dosis bepaald op basis van het lichaamsgewicht (zie Dosering hierboven).

Geslacht
Geen dosisaanpassing (zie rubriek 5.2)

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld bij andere indicaties dan behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van recidief VTE. Er zijn geen of onvoldoende gegevens beschikbaar voor andere indicaties (zie ook rubriek 5.1). Daarom wordt Xarelto niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar bij andere indicaties dan de behandeling van VTE en preventie van recidief VTE.

Wijze van toediening
Xarelto is voor oraal gebruik.
De suspensie voor oraal gebruik dient bij de voeding of met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Voor bijzonderheden over bereiding en toediening van de suspensie voor oraal gebruik, zie rubriek 6.6.
De suspensie voor oraal gebruik mag via een neus-maagsonde of maagsonde worden toegediend (zie rubriek 5.2 en 6.6).

Elke dosis moet onmiddellijk worden gevolgd door de inname van één gebruikelijke portie vloeistof. Deze gebruikelijke portie kan het vloeistofvolume zijn dat wordt gebruikt voor de voeding.
Ingeval de patiënt de dosis onmiddellijk uitspuugt of binnen 30 minuten na innemen van de dosis moet braken, moet een nieuwe dosis worden gegeven. Als de patiënt echter meer dan 30 minuten na de dosis moet braken, mag de dosis niet opnieuw worden toegediend en moet de volgende dosis zoals gepland worden ingenomen.

Als de suspensie voor oraal gebruik niet onmiddellijk beschikbaar is en er zijn doses van 15 mg of 20 mg rivaroxaban voorgeschreven, dan kunnen deze worden gegeven door de tablet van 15 mg of 20 mg vlak vóór gebruik te vermalen en te mengen met water of appelmoes, en oraal toe te dienen (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.), heparinederivaten (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 centraal 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.

Dosering van rivaroxaban kan niet op betrouwbare wijze worden bepaald bij de volgende patiëntenpopulaties en werd niet bestudeerd. Daarom wordt het niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 maanden:

- die na een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken geboren zijn, of
- die een lichaamsgewicht hebben van minder dan 2,6 kg, of
- die gedurende minder dan 10 dagen orale voeding hebben gekregen.

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 van toepassing 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 elke onverklaarbare daling van hemoglobine of van de bloeddruk moet gezocht worden naar een bloedingslocatie.

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

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van kinderen met cerebraal veneuze en sinustrombose die een CZS-infectie hebben (zie rubriek 5.1). Het risico op een bloeding dient zowel vóór als tijdens de behandeling met rivaroxaban zorgvuldig geëvalueerd te worden.

Nierinsufficiëntie
Xarelto wordt niet aanbevolen bij kinderen van 1 jaar of ouder met matige of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min/1,73 m^2), omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn.
Xarelto wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 1 jaar met serumcreatinineresultaten boven het 97,5e percentiel, omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn.

Interactie met andere geneesmiddelen

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over kinderen die gelijktijdig een systemische behandeling met sterke remmers van zowel CYP3A4 als Pgp krijgen.
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 en trombocytenaggregatieremmers of selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's). Bij patiënten met een 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
- arteriële 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 dit geneesmiddel adequate antistolling biedt aan deze patiëntenpopulatie. Behandeling met Xarelto wordt voor deze patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met antifosfolipidesyndroom
Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen (DOAC's) 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.

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 lumbaalpunctie
Wanneer neuraxiale anesthesie (spinale/epidurale anesthesie) of een spinale/epidurale punctie wordt uitgevoerd, lopen patiënten die behandeld worden met antitrombotische middelen ter preventie van trombo-embolische complicaties, risico op het ontwikkelen van een epiduraal of spinaal hematoom dat kan leiden tot langdurige of permanente 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 herhaaldelijke epidurale of spinale punctie. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van neurologische stoornissen (bv. gevoelloosheid of verzwakking van de benen, darm- of blaasdisfunctie). Als neurologische aantasting wordt opgemerkt, is een dringende diagnose en behandeling nodig. Voorafgaand aan neuraxiale interventie moet de arts de potentiële baten en de risico's afwegen bij patiënten die behandeld worden met antistollingsmiddelen of behandeld gaan worden met antistollingsmiddelen voor tromboprofylaxe. Er is geen klinische ervaring met het gebruik van rivaroxaban in deze situaties.
Om het potentiële risico op bloedingen te verminderen bij gelijktijdig gebruik van rivaroxaban en neuraxiale (epidurale/spinale) anesthesie of een lumbaalpunctie, dient rekening te worden gehouden met het farmacokinetische profiel van rivaroxaban. Het plaatsen of verwijderen van een epidurale katheter of een lumbaalpunctie kan het beste worden uitgevoerd als het anticoagulerende effect van rivaroxaban als laag wordt ingeschat. Het exacte moment waarop het anticoagulerende effect voldoende laag is bij iedere patiënt is echter niet bekend en moet worden afgewogen tegen de urgentie van een diagnostische procedure.
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het moment van plaatsing of verwijdering van een neuraxiale katheter bij kinderen tijdens behandeling met Xarelto. In zulke gevallen moet behandeling met rivaroxaban worden gestaakt en moet een kortwerkend parenteraal antistollingsmiddel worden overwogen.

Doseringsaanbevelingen vóór en na invasieve ingrepen en chirurgische interventie
Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dient Xarelto 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).

Huidreacties
Ernstige huidreacties, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom/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 (d.w.z. 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-granulaat voor orale suspensie bevat 1,8 mg natriumbenzoaat (E 211) in elke ml suspensie voor oraal gebruik. Natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren. Een toename van het bilirubinegehalte in het bloed, als gevolg van verdringing van het albumine, kan geelzucht bij pasgeborenen verergeren. De geelzucht kan zich ontwikkelen tot kernicterus (afzetting van niet-geconjugeerde bilirubine in hersenweefsel).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per milliliter, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De mate van interacties bij pediatrische patiënten is niet bekend. Voor pediatrische patiënten moet rekening worden gehouden met de hieronder vermelde gegevens over interacties die verkregen zijn bij volwassenen en de waarschuwingen in rubriek 4.4.

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, n.l. 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 hoogrisicopatiënten. (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 hoogrisicopatiënten.
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 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 hoogrisicopatiënten. (Voor patiënten met nierinsufficiëntie: zie rubriek 4.4).

Gezien de beperkte beschikbaarheid van klinische gegevens met dronedarone, dient gelijktijdige toediening met rivaroxaban te worden vermeden.

Anticoagulantia
Na gecombineerde toediening van enoxaparine (enkelvoudige dosis van 40 mg) en rivaroxaban (enkelvoudige dosis van 10 mg) werd een additief effect tegen stollingsfactor 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 (oplaaddosis van 300 mg, gevolgd door een onderhoudsdosis van 75 mg) 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 bloedingen 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 de APTT, remming van de activiteit van factor Xa en de endogene trombinepotentiaal (ETP) 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.

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. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (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).
Vrouwelijke adolescenten 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. Dieronderzoek duidt 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 moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Xarelto moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd met rivaroxaban om de effecten op de vruchtbaarheid bij mensen te onderzoeken. In 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 3).

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 3: 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 acetylsalicylzuur (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 4; 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 4: 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 bijwerkingen die werden gemeld met Xarelto bij volwassen en pediatrische patiënten staan per systeem/orgaanklasse (volgens MedDRA) en per frequentie weergegeven in Tabel 5 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 5: 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 gammaglutamyltransferase (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-Johnson-syndroom/ 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 duidelijke 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 (bijv. epistaxis, gingivaal, gastro-intestinaal, urogenitaal, met inbegrip van abnormale vaginale of toegenomen menstruele bloedingen) en anemie vaker gezien gedurende 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 van toepassing 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 ischemie 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 antistollingsmiddelzijn 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.

Pediatrische patiënten
Behandeling van VTE en preventie van recidief VTE

De veiligheidsbeoordeling bij kinderen en adolescenten is gebaseerd op de veiligheidsgegevens van twee open-label fase II-studies en één open-label fase III-studie met actieve comparator bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot een leeftijd jonger dan 18 jaar. Doorgaans waren de veiligheidsbevindingen voor de diverse pediatrische leeftijdsgroepen vergelijkbaar tussen rivaroxaban en de comparator. In het algemeen was het veiligheidsprofiel bij de 412 kinderen en adolescenten die met rivaroxaban werden behandeld, vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de volwassen populatie en was het consistent voor alle leeftijdssubgroepen, hoewel de beoordeling beperkt is vanwege het kleine aantal patiënten.
Bij pediatrische patiënten werden hoofdpijn (zeer vaak; 16,7%), koorts (zeer vaak; 11,7%), epistaxis (zeer vaak; 11,2%), braken (zeer vaak; 10,7%), tachycardie (vaak; 1,5%), verhoogd bilirubine (vaak; 1,5%) en verhoogd geconjugeerd bilirubine (soms; 0,7%) frequenter gemeld dan bij volwassenen. In overeenstemming met de volwassen populatie werd menorragie na menarche waargenomen bij 6,6% (vaak) van de vrouwelijke adolescenten. Trombocytopenie, zoals waargenomen in de postmarketingervaring bij de volwassen populatie, kwam vaak (4,6%) voor in klinische studies met kinderen. De bijwerkingen bij pediatrische patiënten waren voornamelijk licht tot matig ernstig.

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

Bij volwassenen zijn zeldzame gevallen van overdosering tot maximaal 1.960 mg gemeld. In geval van overdosering moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op bloedingscomplicaties of andere bijwerkingen (zie hieronder “Behandeling van een bloeding”). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van kinderen. Vanwege gelimiteerde absorptie wordt een plafondeffect zonder verdere stijging van de gemiddelde plasmaconcentratie verwacht bij supratherapeutische doses van 50 mg rivaroxaban of meer bij volwassenen, maar er zijn geen gegevens beschikbaar over supratherapeutische doses bij kinderen.
Een specifiek reverterend middel dat de farmacodynamische effecten van rivaroxaban tegengaat, is niet vastgelegd voor kinderen.
Gebruik van actieve kool om de absorptie te verminderen kan in geval van overdosering van rivaroxaban worden overwogen. Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is rivaroxaban naar verwachting niet dialyseerbaar.

Behandeling van een bloeding
Mocht een bloedingscomplicatie 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 bij volwassenen. De halfwaardetijd bij kinderen, geschat met benaderingen van farmacokinetische populatiemodellering, is korter (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 onder controle brengen 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 een specifiek procoagulans middel te worden overwogen, zoals protrombinecomplex-concentraat (PCC), geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (APCC) of recombinant-factor VIIa (r-FVIIa). Er is echter momenteel zeer weinig klinische ervaring met het gebruik van deze geneesmiddelen bij volwassenen en bij kinderen die rivaroxaban krijgen (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 volwassenen die rivaroxaban krijgen. Er is geen ervaring over het gebruik van deze middelen bij kinderen 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.

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 (geactiveerde 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 nauwe correlatie met de plasmaconcentraties (r-waarde = 0,98) wanneer Neoplastine 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 cumarinen en niet kan worden gebruikt voor andere anticoagulantia.
Bij patiënten die rivaroxaban kregen voor de behandeling van DVT en PE en de preventie van recidieven, 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) voor tweemaal daags 15 mg rivaroxaban van 17 tot 32 s en voor eenmaal daags 20 mg rivaroxaban van 15 tot 30 s. Voor de dalwaarde (8 - 16 uur na inname van de tablet) varieerden de 5/95-percentielen voor tweemaal daags 15 mg van 14 tot 24 s en voor eenmaal daags 20 mg (18 - 30 uur na inname van de tablet) van 13 tot 20 s.
Bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die rivaroxaban kregen voor de preventie van CVA en systemische embolie, varieerden de 5/95-percentielen voor PT (Neoplastine) 1 - 4 uur na inname van de tablet (d.w.z. op het moment van maximaal effect) bij de patiënten behandeld met eenmaal daags 20 mg van 14 tot 40 s en bij patiënten met matige nierinsufficiëntie die werden behandeld met eenmaal daags 15 mg van 10 tot 50 s. Voor de dalwaarde (16 - 36 uur na inname van de tablet) varieerden de 5/95-percentielen bij patiënten die werden behandeld met 20 mg eenmaal daags van 12 tot 26 s en bij patiënten met matige nierinsufficiëntie die werden behandeld met 15 mg eenmaal daags van 12 tot 26 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 Neoplastine-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 routinematige klinische praktijk. Indien echter klinisch geïndiceerd kunnen de rivaroxabanspiegels worden gemeten met gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa-testen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
PT (neoplastinereagens), APTT en anti-Xa-assay (met een gekalibreerde kwantitatieve test) geven bij kinderen een nauwe correlatie met plasmaconcentraties. De correlatie tussen anti-Xa en plasmaconcentraties is lineair met een helling dicht bij 1. Individuele discrepanties met hogere of lagere anti-Xa-waarden, vergeleken met de overeenstemmende plasmaconcentraties, kunnen voorkomen. Tijdens een klinische behandeling met

rivaroxaban hoeven stollingsparameters niet routinematig te worden gecontroleerd. Indien echter klinisch geïndiceerd, kunnen rivaroxabanconcentraties worden gemeten met gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa-testen in mcg/l (zie Tabel 8 in rubriek 5.2 voor bereiken van waargenomen plasmaconcentraties van rivaroxaban bij kinderen). Er moet rekening worden gehouden met de onderste grens van kwantificaties wanneer de anti-Xa-test wordt gebruikt voor het kwantificeren van plasmaconcentraties van rivaroxaban bij kinderen. Er is geen drempel vastgelegd voor werkzaamheids- of veiligheidsvoorvallen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Behandeling van VTE en preventie van recidief VTE bij pediatrische patiënten
In totaal werden 727 kinderen met bevestigde acute VTE, van wie 528 rivaroxaban kregen, bestudeerd in 6 open-label, multicenter onderzoeken bij kinderen. Een aan het lichaamsgewicht aangepaste dosering bij patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar leidde tot een blootstelling aan rivaroxaban die vergelijkbaar is met de blootstelling waargenomen bij volwassen patiënten met DVT die werden behandeld met 20 mg rivaroxaban eenmaal daags, zoals bevestigd in het fase III-onderzoek (zie rubriek 5.2).

Het fase III-onderzoek EINSTEIN Junior was een gerandomiseerd, open-label, multicenter klinisch onderzoek met actieve comparator bij 500 pediatrische patiënten (vanaf de geboorte tot < 18 jaar) met bevestigde acute VTE. 276 kinderen hadden een leeftijd van 12 tot < 18 jaar, 101 kinderen een leeftijd van 6 tot < 12 jaar, 69 kinderen een leeftijd van 2 tot < 6 jaar en 54 kinderen waren < 2 jaar.

Index-VTE werd geclassificeerd als ofwel aan centraal veneuze katheter gerelateerde VTE (CVC-VTE; 90/335 patiënten in de rivaroxaban-groep, 37/165 patiënten in de comparatorgroep), cerebraal veneuze en sinustrombose (CVST; 74/335 patiënten in de rivaroxaban-groep, 43/165 patiënten in de comparatorgroep) en alle overige, waaronder DVT en PE (niet-CVC-VTE; 171/335 patiënten in de rivaroxaban-groep, 85/165 patiënten in de comparatorgroep). De meest voorkomende presentatie van indextrombose bij kinderen in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar was niet-CVC-VTE bij 211 (76,4%); bij kinderen in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar en in de leeftijd van 2 tot < 6 jaar was dat CVST bij respectievelijk 48 (47,5%) en 35 (50,7%); en bij kinderen < 2 jaar was dat CVC-VTE bij 37 (68,5%). In de rivaroxaban-groep zaten geen kinderen jonger dan 6 maanden met CVST. 22 van de patiënten met een CVST had een CZS-infectie (13 patiënten in de rivaroxaban-groep en 9 patiënten in de comparatorgroep).

VTE was het gevolg van persisterende, tijdelijke of zowel persisterende als tijdelijke risicofactoren bij 438 (87,6%) kinderen.

Patiënten kregen een initiële behandeling met therapeutische doses van UFH, LMWH of fondaparinux gedurende ten minste 5 dagen en werden 2:1 gerandomiseerd naar ofwel de groep met aan het lichaamsgewicht aangepaste doses van rivaroxaban of de groep met de comparator (heparines, VKA) gedurende een behandelperiode van 3 maanden in het hoofdonderzoek (1 maand voor kinderen < 2 jaar met CVC-VTE). Aan het einde van de behandelperiode in het hoofdonderzoek werd de bij baseline uitgevoerde diagnostische beeldvormingstest herhaald indien dit klinisch haalbaar was. Op dat moment kon de behandeling van het onderzoek worden gestaakt of, volgens het oordeel van de onderzoeker, worden voortgezet tot in totaal 12 maanden (voor kinderen < 2 jaar met CVC-VTE tot 3 maanden).

De belangrijkste werkzaamheidsuitkomst was symptomatische recidief VTE. De belangrijkste veiligheidsuitkomst was de samenstelling van ernstige bloeding en klinisch relevante niet-ernstige bloeding (*clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB). Alle werkzaamheids- en veiligheidsuitkomsten werden centraal beoordeeld door een onafhankelijke commissie die geblindeerd was voor de toegewezen behandeling. De werkzaamheids- en veiligheidsresultaten worden weergegeven in Tabel 6 en Tabel 7 hieronder.

Recidief VTE kwam voor bij 4 van de 335 patiënten in de rivaroxaban-groep en bij 5 van de 165 patiënten in de groep met de comparator. De samenstelling van ernstige bloeding en CRNMB werd gerapporteerd bij 10 van de 329 patiënten (3%) die werden behandeld met rivaroxaban en bij 3 van de 162 patiënten (1,9%) die werden behandeld met de comparator. Het netto klinisch voordeel (symptomatische recidief VTE plus ernstige bloedingsvoorvallen) werd gemeld bij 4 van de 335 patiënten in de rivaroxaban-groep en bij 7 van de 165 patiënten in de groep met de comparator. Normalisering van de trombuslast bij herhaalde beeldvorming kwam voor bij 128 van de 335 patiënten die met rivaroxaban werden behandeld en bij 43 van de 165 patiënten in de groep met de comparator. Doorgaans waren deze bevindingen vergelijkbaar voor alle leeftijdsgroepen. Ernstige bloedingen kwamen voor bij 119 (36,2%) kinderen in de rivaroxaban-groep en bij 45 (27,8%) kinderen in de groep met de comparator.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten aan het einde van de behandelperiode in het hoofdonderzoek

Voorval	Rivaroxaban N = 335*	Comparator N = 165*
Recidief VTE (belangrijkste werkzaamheidsuitkomst)	4 (1,2%; 95%-BI 0,4% - 3,0%)	5 (3,0%; 95%-BI 1,2% - 6,6%)
Samenstelling: symptomatische recidief VTE + asymptomatische verergering op herhaalde beeldvorming	5 (1,5%; 95%-BI 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%; 95%-BI 1,6% - 7,6%)
Samenstelling: symptomatische recidief VTE + asymptomatische verergering + geen verandering op herhaalde beeldvorming	21 (6,3%; 95%-BI 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%; 95%-BI 7,3% - 17,4%)
Normalisering op herhaalde beeldvorming	128 (38,2%; 95%-BI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%; 95%-BI 19,8% - 33,0%)

Samenstelling: symptomatische recidief VTE + ernstige bloeding (netto klinisch voordeel)	4 (1,2%; 95%-BI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%; 95%-BI 2,0% - 8,4%)
Fatale of niet-fatale pulmonale embolie	1 (0,3%; 95%-BI 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%; 95%-BI 0,0% - 3,1%)

*FAS = volledige analyseset (*full analysis set*), alle kinderen die werden gerandomiseerd

Tabel 7: Veiligheidsresultaten aan het einde van de behandelperiode van het hoofdonderzoek

	Rivaroxaban N = 329*	**Comparator N = 162***
Samenstelling: ernstige bloeding + CRNMB (belangrijkste veiligheidsuitkomst)	10 (3,0%; 95%-BI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%; 95%-BI 0,5% - 5,3%)
Ernstige bloeding	0 (0,0%; 95%-BI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%; 95%-BI 0,2% - 4,3%)
Elke door de behandeling veroorzaakte bloeding	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF = veiligheidsanalyseset (*safety analysis set*), alle kinderen die werden gerandomiseerd en ten minste 1 dosis van de onderzoeksmedicatie kregen

Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van rivaroxaban was grotendeels vergelijkbaar tussen de pediatrische patiënten met VTE en de volwassen populatie met DVT/PE. Echter het aantal personen met een bloeding was hoger in de pediatrische populatie met VTE vergeleken met de volwassen populatie met DVT/PE.
Tromboseprofylaxe bij pediatrische patiënten met een aangeboren hartaandoening na de Fontan-procedure
De werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban voor tromboseprofylaxe bij 110 pediatrische patiënten met een aangeboren hartaandoening die de Fontan-procedure hebben ondergaan binnen vier maanden voor deelname aan de studie (UNIVERSE), werden geëvalueerd in een prospectief, open-label, tweedelige (deel B actief gecontroleerd) studie. Daarin werd bij kinderen van 2 tot 8 jaar met fysiologie van één ventrikel die de Fontan-procedure ondergingen gedurende 12 maanden het gebruik van rivaroxaban voor tromboseprofylaxe vergeleken met het gebruik van acetylsalicylzuur. Patiënten kregen ofwel voor het lichaamsgewicht aangepaste doses rivaroxaban ([n=76], blootstellingen overeenkomend met dagelijkse dosis van 10 mg bij volwassenen) of acetylsalicylzuur ([n=34] ongeveer 5 mg/kg). De in UNIVERSE onderzochte dosering voor tromboseprofylaxe was dus lager en kan niet worden afgeleid van de goedgekeurde pediatrische dosis voor de behandeling van VTE.
Er werden weinig trombo-embolische voorvallen waargenomen in de UNIVERSE studie (rivaroxaban-groep (1- [1,6%]) versus acetylsalicylzuur-groep (3- [8,8%])) en het aantal bloedingen was in beide groepen vergelijkbaar. In de rivaroxaban-groep waren er 5 (7,8%) klinisch relevante bloedingen (waaronder 1 ernstig) versus 3 (8,8%; geen enkele ernstig) klinisch relevante bloedingen in de acetylsalicylzuur-groep.

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 de antifosfolipidetesten: 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 rivaroxaban-groep. Gemiddelde follow-up was 569 dagen. 59 patiënten werden gerandomiseerd naar rivaroxaban 20 mg (15 mg voor patiënten met een creatinineklaring (crCl) < 50 ml/min) en 61 naar 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 rivaroxaban-groep en 2 patiënten (3%) in de warfarine-groep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De volgende informatie is gebaseerd op de gegevens die voor volwassenen zijn verkregen.
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.
Een orale biologische beschikbaarheid van 66% werd vastgesteld voor de tablet van 20 mg onder nuchtere omstandigheden door een verminderde mate van absorptie. Wanneer rivaroxaban 20mg-tabletten met voedsel werden ingenomen, werden verhogingen van de gemiddelde AUC-waarde met 39% waargenomen ten opzichte van inname van tabletten onder nuchtere omstandigheden. Dit betekent een vrijwel volledige absorptie en hoge

orale biologische beschikbaarheid.
De farmacokinetiek van rivaroxaban is bij benadering lineair tot aan ongeveer 15 mg eenmaal daags onder nuchtere omstandigheden. Wanneer de patiënt voedsel heeft ingenomen, vertoonden rivaroxaban-tabletten van 10 mg, 15 mg en 20 mg evenredige dosisafhankelijkheid. Bij hogere doses laat rivaroxaban oplossingsgelimiteerde absorptie zien met een verlaagde biologische beschikbaarheid en een verlaagde absorptiesnelheid bij een verhoogde dosis.
Bio-equivalentie is aangetoond voor de formulering van granulaat voor orale suspensie, vergeleken met de in de handel verkrijgbare tablet voor de 10mg-dosis onder nuchtere omstandigheden alsook voor de 20mg-dosis na het innemen van voedsel.
De variabiliteit in de farmacokinetiek van rivaroxaban is matig, waarbij de interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt %) tussen 30% en 40% ligt.
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.

Pediatrische patiënten
Kinderen kregen een rivaroxaban-tablet of suspensie voor oraal gebruik tijdens of kort na de voeding of inname van voedsel en met een gebruikelijke portie vloeistof om zeker te zijn van een betrouwbare toediening bij kinderen. Zoals bij volwassenen wordt rivaroxaban bij kinderen snel geabsorbeerd na orale toediening van de formulering als een tablet of als granulaat voor orale suspensie. Tussen de formulering van tablet en die van granulaat voor orale suspensie werd geen verschil in de absorptiesnelheid of in de mate van absorptie waargenomen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens na intraveneuze toediening bij kinderen beschikbaar, waardoor de absolute biologische beschikbaarheid van rivaroxaban bij kinderen niet bekend is. Er werd een verlaging van de relatieve biologische beschikbaarheid voor toenemende doses (in mg/kg lichaamsgewicht) vastgesteld, wat duidt op absorptiebeperkingen voor hogere doses, zelfs bij inname met voedsel.
Rivaroxaban-suspensie voor oraal gebruik moet via de voeding of met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie
De binding aan plasma-eiwitten bij volwassenen 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.

Pediatrische patiënten
In-vitrogegevens duiden niet op relevante verschillen in de plasma-eiwitbinding van rivaroxaban bij kinderen in verschillende leeftijdsgroepen en in vergelijking met volwassenen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens na intraveneuze toediening van rivaroxaban bij kinderen beschikbaar. V_{ss}, geschat met farmacokinetische populatiemodellering bij kinderen (leeftijdsbereik 0 tot < 18 jaar) na orale toediening van rivaroxaban, is afhankelijk van het lichaamsgewicht en kan worden beschreven met een allometrische functie, met een gemiddelde van 113 l voor een persoon met een lichaamsgewicht van 82,8 kg.

Biotransformatie en eliminatie
Bij volwassenen ondergaat ongeveer 2/3 van de toegediende dosis rivaroxaban 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 als onveranderde werkzame 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 dosis van 1 mg 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.

Pediatrische patiënten
Er zijn geen metabolismegegevens specifiek voor kinderen beschikbaar. Er zijn geen farmacokinetische gegevens na intraveneuze toediening van rivaroxaban bij kinderen beschikbaar. CL, geschat met farmacokinetische populatiemodellering bij kinderen (leeftijdsbereik 0 tot < 18 jaar) na orale toediening van rivaroxaban, is afhankelijk van het lichaamsgewicht en kan worden beschreven met een allometrische functie, met een gemiddelde van 8 l/u voor een persoon met een lichaamsgewicht van 82,8 kg. De geometrisch gemiddelde waarden voor dispositiehalfwaardetijden ($t_{1/2}$), geschat met farmacokinetische populatiemodellering, dalen naarmate de leeftijd daalt en varieerden van 4,2 u bij adolescenten tot ongeveer 3 u bij kinderen in de leeftijd van 2 - 12 jaar, en daalden verder tot 1,9 u en 1,6 u bij respectievelijk kinderen in de leeftijd van 0,5 - < 2 jaar en kinderen jonger dan 0,5 jaar.

Bijzondere populaties
Leverinsufficiëntie
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over kinderen met leverinsufficiëntie. Volwassen, 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 zijn geen klinische gegevens beschikbaar over kinderen van 1 jaar of ouder met matige of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min/1,73 m^2) of over kinderen jonger dan 1 jaar met serumcreatinineresultaten boven het 97,5e percentiel (zie rubriek 4.4).
Bij volwassenen was er 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 remming van factor Xa-activiteit 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.

Geslacht
Bij volwassenen waren er geen klinisch relevante verschillen in farmacokinetiek en farmacodynamiek tussen mannelijke en vrouwelijke patiënten. Een verkennende analyse duidde niet op relevante verschillen in blootstelling aan rivaroxaban tussen jongens en meisjes.

Verschillende gewichtscategorieën
Bij volwassenen hadden uitersten in lichaamsgewicht (< 50 kg of > 120 kg) slechts een kleine invloed op de plasmaconcentraties rivaroxaban (minder dan 25%). Bij kinderen wordt rivaroxaban toegediend op basis van het lichaamsgewicht. Een verkennende analyse duidde bij kinderen niet op een relevante invloed van ondergewicht of obesitas op blootstelling aan rivaroxaban.

Interetnische verschillen
Bij volwassenen zijn er geen klinisch relevante interetnische verschillen waargenomen tussen blanke, negroïde, Spaanse, Japanse of Chinese patiënten wat betreft de farmacokinetiek en farmacodynamiek van rivaroxaban.
Een verkennende analyse duidde niet op relevante interetnische verschillen in blootstelling aan rivaroxaban bij Japanse, Chinese of Aziatische kinderen buiten Japan en China in vergelijking met de respectieve totale populatie pediatrische patiënten.

Farmacokinetische gegevens bij patiënten
Voor pediatrische patiënten met acute VTE die rivaroxaban op basis van het lichaamsgewicht kregen, wat leidt tot een blootstelling die vergelijkbaar is met die bij volwassen patiënten met DVT die een dagelijkse dosis krijgen van 20 mg eenmaal daags, worden de geometrisch gemiddelde concentraties (90%-interval) bij intervallen van bemonstering die bij benadering maximum- en minimumconcentraties weergeven tijdens de dosisintervallen, samengevat in Tabel 8.

Tabel 8: Samenvattende statistieken (geometrisch gemiddelde [90%-interval]) van steady-stateplasmaconcentraties van rivaroxaban (mcg/l) volgens behandelregime en leeftijd

Intervallen								
Eenmaal daags	**N**	**12 - < 18 jaar**	**N**	**6 - < 12 jaar**				
Na 2,5 - 4 uur	171	241,5 (105 - 484)	24	229,7 (91,5 - 777)				
Na 20 - 24 uur	151	20,6 (5,69 – 66,5)	24	15,9 (3,42 – 45,5)				
Tweemaal daags	**N**	**6 - < 12 jaar**	**N**	**2 - < 6 jaar**	**N**	**0,5 - < 2 jaar**		
Na 2,5 - 4 uur	36	145,4 (46,0 - 343)	38	171,8 (70,7 - 438)	2	n.b.		
Na 10 - 16 uur	33	26,0 (7,99 - 94,9)	37	22,2 (0,25 - 127)	3	10,7 (n.b. - n.b.)		
Driemaal daags	**N**	**2 - < 6 jaar**	**N**	**Geboorte - < 2 jaar**	**N**	**0,5 - < 2 jaar**	**N**	**Geboorte - < 0,5 jaar**
Na 0,5 - 3 uur	5	164,7 (108 - 283)	25	111,2 (22,9 - 320)	13	114,3 (22,9 - 346)	12	108,0 (19,2 - 320)
Na 7 - 8 uur	5	33,2 (18,7 - 99,7)	23	18,7 (10,1 - 36,5)	12	21,4 (10,5 - 65,6)	11	16,1 (1,03 - 33,6)

n.b. = niet berekend
Waarden lager dan de onderste grens voor kwantificatie (*lower limit of quantification*, LLOQ) werden vervangen door 1/2 LLOQ voor de berekening van statistieken (LLOQ = 0,5 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 rivaroxaban-concentratie 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.

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 postimplantatie, vertraagde/versnelde ossificatie, meervoudige lichtgekleurde hepatische vlekjes) en een verhoogde incidentie van vaak voorkomende misvormingen alsmede placentale afwijkingen werden waargenomen bij klinisch relevante plasmaconcentraties. In de pre- en postnatale studie bij ratten werd een verlaagde levensvatbaarheid van de nakomelingen gezien bij doses die toxisch waren voor de moeders.

Rivaroxaban werd getest bij jonge ratten die vanaf dag 4 na de geboorte gedurende maximaal 3 maanden werden behandeld. Daarbij was een niet-dosisgerelateerde toename van peri-insulaire bloedingen te zien. Er werden geen aanwijzingen voor specifieke doelorgaantoxiciteit waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur, watervrij (E 330)
Hypromellose (2910)
Mannitol (E 421)
Microkristallijne cellulose en carmellosenatrium
Natriumbenzoaat (E 211)
Sucralose (E 955)
Xanthaangom (E 415)
Smaak zoet en romig: smaakstoffen, maltodextrine (maïs), propyleenglycol (E 1520) en acaciagom (E 414).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Na reconstitutie is de suspensie stabiel gedurende 14 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.
De bereide suspensie rechtopstaand bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Xarelto 1 mg/ml granulaat voor orale suspensie is verpakt in een vouwdoos die het volgende bevat:

- Voor kinderen met een gewicht van **minder dan 4 kg**:

- 1 bruine glazen fles die 2,625 g granulaat bevat, overeenkomend met 51,7 mg rivaroxaban, voor reconstitutie in 50 ml water, die gesloten is met een kindveilige schroefdop
- 2 blauwe spuiten van 1 ml met maatverdelingen van 0,1 ml
- 1 adapter voor flessen en blauwe spuiten
- 1 spuit van 60 ml voor water met maatverdelingen van 1 ml

of

- Voor kinderen met een gewicht van **4 kg of meer**:

- 1 bruine glazen fles die 5,25 g granulaat bevat, overeenkomend met 103,4 mg rivaroxaban, voor reconstitutie in 100 ml water, die gesloten is met een kindveilige schroefdop
- 2 blauwe spuiten van 5 ml met maatverdelingen van 0,2 ml
- 2 blauwe spuiten van 10 ml met maatverdelingen van 0,5 ml
- 1 adapter voor flessen en blauwe spuiten
- 1 spuit van 100 ml voor water met maatverdelingen van 2 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Suspensie
Vóór toediening moet het granulaat met niet-koolzuurhoudend drinkwater worden opgelost tot een homogene suspensie met een concentratie van 1 mg per ml.
De hoeveelheid water die gebruikt moet worden is:

- 50 ml voor de fles die 2,625 g granulaat bevat (51,7 mg rivaroxaban), resulterend in een totaal volume van 51,7 ml na reconstitutie
- 100 ml voor de 250 ml fles die 5,25 g granulaat bevat (103,4 mg rivaroxaban), resulterend in een totaal volume van 103,4 ml na reconstitutie

De fles gedurende 60 seconden schudden na reconstitutie en gedurende 10 seconden vóór elke toediening.
Na reconstitutie is de suspensie wit tot gebroken wit van kleur.
Voor toediening na reconstitutie worden de blauwe spuiten (1 ml, 5 ml of 10 ml) meegeleverd (zie rubriek 4.2, Tabel 1).
Volledige details over de bereiding en toediening van de suspensie voor oraal gebruik zijn te vinden in de Instructies voor gebruik die met het geneesmiddel worden meegeleverd of via een instructievideo via de QR-code op de patiënteninformatiekaart die eveneens met dit geneesmiddel wordt meegeleverd.

De suspensie kan worden gegeven via een neus-maagsonde of maagsonde. Vóór toediening van Xarelto moet zijn vastgesteld dat de sonde correct in de maag is geplaatst. 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. Na toediening moet de sonde worden gespoeld met water. Daarna moet onmiddellijk voeding via de neus-maagsonde of maagsonde worden gegeven.

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/1/08/472/050-051

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGINGVAN 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

09/2026

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