

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivaroxaban EG 20 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg rivaroxaban.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 57 mg lactose (als monohydraat), zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Bruinrode, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 7 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Volwassenen

Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd  $\geq$  75 jaar, diabetes mellitus, eerdere CVA of transient ischaemic attack (TIA).

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).

##### Pediatrische patiënten

Behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van recidief VTE bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar en die meer wegen dan 50 kg, na een initiële parenterale antistollingsbehandeling gedurende ten minste 5 dagen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassenen*

De aanbevolen dosering bedraagt eenmaal daags 20 mg. Dit is ook de aanbevolen maximale dosis.

De behandeling met Rivaroxaban EG 20 dient gedurende lange tijd te worden voortgezet, op voorwaarde dat het voordeel van preventie van CVA en systemische embolie opweegt tegen het risico op een bloeding (zie rubriek 4.4).

Als een dosis niet is ingenomen, moet de patiënt Rivaroxaban EG 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.

### *Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen*

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 behandelingsduur dient te worden overwogen bij patiënten met uitgelokte DVT of PE die geen verband houdt met ernstige risicofactoren van voorbijgaande aard, idiopathische 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 Rivaroxaban EG 10 mg hebben ontwikkeld, dient een dosering van eenmaal daags Rivaroxaban EG 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).

	<b>Tijdsduur</b>	<b>Doseringschema</b>	<b>Totale dagelijkse dosis</b>
Behandeling en preventie van recidief DVT en PE	Dag 1-21	15 mg tweemaal daags	30 mg
	Vanaf dag 22	20 mg eenmaal daags	20 mg
Preventie van recidief DVT en PE	Na voltooiing van ten minste 6 maanden therapie 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 Rivaroxaban EG beschikbaar voor de eerste 4 weken van de behandeling van DVT/PE.

Indien tijdens de behandelingsfase met tweemaal daags 15 mg (dag 1 tot en met 21) een dosis wordt vergeten, dient de patiënt Rivaroxaban EG 20 mg filmomhulde tabletten onmiddellijk alsnog in te nemen om te zorgen dat 30 mg Rivaroxaban EG 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 behandelingsfase met eenmaal daagse inname, moet de patiënt Rivaroxaban EG 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.

### *Behandeling van VTE en preventie van recidief VTE bij kinderen en adolescenten*

De behandeling met Rivaroxaban EG bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar dient te worden gestart na een initiële parenterale stollingsremming gedurende ten minste 5 dagen (zie rubriek 5.1).

De dosis voor kinderen en adolescenten wordt berekend op basis van het lichaamsgewicht.

- Lichaamsgewicht van 50 kg of meer:  
een eenmaal daagse dosis van 20 mg rivaroxaban wordt aanbevolen. Dit is de dagelijkse maximumdosis
- Lichaamsgewicht van 30 tot 50 kg:  
een eenmaal daagse dosis van 15 mg rivaroxaban wordt aanbevolen. Dit is de dagelijkse maximumdosis
- Voor patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg moet de Samenvatting van de productkenmerken van rivaroxabangranulaat voor orale suspensie worden geraadpleegd

Het gewicht van een kind dient te worden gecontroleerd en de dosis regelmatig geëvalueerd, opdat een therapeutische dosis gehandhaafd blijft. Aanpassing van de dosis dient alleen plaats te vinden bij gewichtsveranderingen.

Bij kinderen en adolescenten moet een behandeling worden voortgezet gedurende ten minste 3 maanden. Indien klinisch noodzakelijk kan de behandeling tot 12 maanden worden verlengd. Er zijn geen gegevens beschikbaar van kinderen om na een behandeling van 6 maanden een dosisverlaging te 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 recidiefrombose tegenover het potentiële bloedingsrisico.

Als een dosis niet is ingenomen, moet de 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 geen twee doses innemen om een vergeten dosis in te halen.

#### *Overschakelen van vitamine K-antagonisten (VKA's) naar Rivaroxaban EG*

- Preventie van CVA en systemische embolie:  
de VKA-behandeling dient te worden stopgezet en een behandeling met Rivaroxaban EG dient te worden gestart zodra de International Normalised Ratio (INR)  $\leq 3,0$  is.
- Behandeling van DVT, PE en de preventie van recidieven bij volwassenen en behandeling van VTE en preventie van recidieven bij pediatrie patiënten:  
de VKA-behandeling dient te worden stopgezet en een behandeling met Rivaroxaban EG dient te worden gestart wanneer de INR-waarde  $\leq 2,5$  is.

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

#### *Overschakelen van Rivaroxaban EG naar vitamine K-antagonisten (VKA's)*

Er bestaat een mogelijkheid van inadequate antistolling tijdens het overschakelen van Rivaroxaban EG naar een VKA.

Continue adequate antistolling dient verzekerd te zijn gedurende elke overschakeling op een ander antistollingsmiddel. Denk eraan dat Rivaroxaban EG kan bijdragen aan een verhoogde INR-waarde.

Bij patiënten die overschakelen van Rivaroxaban EG naar een VKA, dient de VKA gelijktijdig te worden toegediend totdat de INR-waarde  $\geq 2,0$  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 Rivaroxaban EG als een VKA krijgen, moet de INR-waarde niet eerder dan 24 uur na de voorgaande dosis, maar vóór de volgende dosis Rivaroxaban EG worden bepaald. Wanneer eenmaal is gestopt met Rivaroxaban EG kan de INR-waarde minimaal 24 uur na de laatste dosis betrouwbaar worden getest (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

#### Pediatrie patiënten

Kinderen die overschakelen van Rivaroxaban EG naar VKA, moeten Rivaroxaban EG voortzetten gedurende 48 uur na de eerste dosis VKA. Na 2 dagen van gelijktijdige toediening moet vóór de volgende geplande dosis van Rivaroxaban EG een INR worden bepaald. Het wordt aanbevolen om gelijktijdige toediening van Rivaroxaban EG en VKA voort te zetten totdat de INR  $\geq 2,0$  is. Nadat Rivaroxaban EG is stopgezet, kan 24 uur na de laatste dosis de INR op betrouwbare wijze worden bepaald (zie hierboven en rubriek 4.5).

#### *Overschakelen van parenterale antistollingsmiddelen naar Rivaroxaban EG*

Bij volwassen en pediatrie patiënten die tot dat moment een parenteraal antistollingsmiddel kregen, stop het parenterale antistollingsmiddel en start met Rivaroxaban EG 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 Rivaroxaban EG naar parenterale anticoagulantia*

Staaak de behandeling met Rivaroxaban EG en geef de eerste dosis parenteraal antistollingsmiddel op het moment dat de volgende dosis Rivaroxaban EG zou moeten worden ingenomen.

### Speciale populaties

#### Nierinsufficiëntie

##### *Volwassenen*

Beperkte klinische gegevens voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 - 29 ml/min) wijzen erop dat de plasmaconcentraties van rivaroxaban significant verhoogd zijn. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Rivaroxaban EG door deze patiënten. Het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Voor patiënten met matige (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) of ernstige (creatinineklaring 15 - 29 ml/min) nierinsufficiëntie gelden de volgende doseringsaanbevelingen:

- Voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren is de aanbevolen dosering eenmaal daags 15 mg (zie rubriek 5.2).
- Voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van recidief DVT en PE: 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 rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2).  
Wanneer de aanbevolen dosering eenmaal daags 10 mg is, hoeft de aanbevolen dosering niet te worden aangepast.

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50 - 80 ml/min) (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrie patiënten*

- Kinderen en adolescenten met lichte nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): de dosering hoeft niet te worden aangepast, op basis van gegevens over volwassenen en beperkte gegevens over pediatrie patiënten (zie rubriek 5.2).
- Kinderen en adolescenten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): Rivaroxaban EG wordt niet aanbevolen, omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

#### Leverinsufficiëntie

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

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over kinderen met leverinsufficiëntie.

#### Oudere populatie

Geen doseringsaanpassing (zie rubriek 5.2).

#### Lichaamsgewicht

Geen doseringsaanpassing voor volwassenen (zie rubriek 5.2).

Voor pediatrie patiënten wordt de dosis bepaald op basis van het lichaamsgewicht.

#### Geslacht

Geen doseringsaanpassing (zie rubriek 5.2).

### Patiënten die cardioversie ondergaan

Rivaroxaban EG kan gestart of gecontinueerd worden bij patiënten die mogelijk cardioversie nodig hebben.

Bij transesophageal echocardiogram (TEE) geleide cardioversie bij patiënten die niet eerder behandeld zijn met antistollingsmiddelen moet de behandeling met Rivaroxaban EG ten minste 4 uur voor de cardioversie gestart worden om een adequate antistolling te garanderen (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Bij alle patiënten moet voorafgaand aan de cardioversie worden bevestigd dat de patiënt Rivaroxaban EG heeft ingenomen zoals voorgeschreven. Er moet rekening gehouden worden met vastgestelde aanbevelingen in richtlijnen voor antistollingsbehandeling bij het maken van beslissingen met betrekking tot het starten van de behandeling en de behandelingsduur bij patiënten die cardioversie ondergaan.

### Patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI (percutane coronaire interventie) met stentplaatsing ondergaan.

Er is beperkte ervaring met een gereduceerde dosis van 15 mg rivaroxaban eenmaal daags (of 10 mg rivaroxaban eenmaal daags voor patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie [creatinineklaring 30-49 ml/min]) bovenop een P2Y12-remmer gedurende een maximum van 12 maanden bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergaan (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van rivaroxaban bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld voor de indicatie preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren. Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, Daarom wordt het niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar voor andere indicaties dan de behandeling van VTE en preventie van recidief VTE.

## **Wijze van toediening**

### Volwassenen

Rivaroxaban EG is voor oraal gebruik.

De tabletten dienen met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

### *Vermalen van tabletten*

Voor patiënten die niet in staat zijn om de hele tabletten door te slikken, mag de Rivaroxaban EG tablet vlak vóór gebruik worden vermalen en gemengd met water of appelmoes, en oraal worden toegediend. Na de toediening van de vermalen Rivaroxaban EG 15 mg of 20 mg filmomhulde tabletten dient de dosis onmiddellijk te worden gevolgd door voedsel.

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

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar die meer wegen dan 50 kg

Rivaroxaban EG is voor oraal gebruik.

De patiënt moet worden geadviseerd de tablet door te slikken met vloeistof. De tablet moet ook met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tabletten moeten met een interval van ongeveer 24 uur worden ingenomen.

Ingeval de patiënt de dosis onmiddellijk uitspuugt of binnen 30 minuten na innemen van de dosis braakt, moet een nieuwe dosis worden gegeven. Als de patiënt echter meer dan 30 minuten na de dosis braakt, mag de dosis niet opnieuw worden toegediend en moet de volgende dosis zoals gepland worden ingenomen.

De tablet mag niet worden gebroken om te proberen een deel van een tabletdosis te geven.

### *Vermalen van tabletten*

Voor patiënten die niet in staat zijn om de hele tabletten door te slikken, moet rivaroxabangranulaat voor orale suspensie worden gebruikt.

Als de orale suspensie 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. De vermalen tablet mag ook via een neus-maagsonde of maagsonde worden toegediend (zie rubriek 5.2 en 6.6).

### 4.3 Contra-indicaties

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

Actieve klinisch significante bloeding.

Letsel of 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 stollingsremmers (warfarine, dabigatran etexilaat, apixaban, enz.) wordt niet aanbevolen tenzij in het specifieke geval dat er van stollingsremmer 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 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

Net als bij andere antistollingsmiddelen, dienen patiënten die rivaroxaban gebruiken zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen van een bloeding.

Voorzichtigheid is geboden bij een verhoogd risico op bloedingen. De toediening van rivaroxaban dient gestaakt te worden als er ernstige bloedingen optreden (zie rubriek 4.9).

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, dan bij een behandeling met een VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van het hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor de detectie van occult bloedverlies en voor de kwantificatie van de klinische relevantie van manifest bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht.

Verskillende 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 in 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 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 rubrieken 5.1 en 5.2).

#### Pediatrische patiënten

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

Bij volwassen 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 rivaroxaban door patiënten met een creatinineklaring 15-29 ml/min wordt gebruikt. Het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Bij patiënten met nierinsufficiëntie die gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen, moet Rivaroxaban EG met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Rivaroxaban EG is niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn.

#### Interactie met andere geneesmiddelen

Het gebruik van rivaroxaban 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 van rivaroxaban in klinisch relevante mate verhogen (gemiddeld met een factor 2,6), wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over kinderen die gelijktijdig een systemische behandeling met sterke remmers van zowel CYP3A4 als Pgp krijgen (zie rubriek 4.5).

Zorgvuldigheid is vereist als patiënten gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), acetylsalicylzuur en trombocytenaggregatieremmers of selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenaline-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

Net als bij andere antitrombotica wordt rivaroxaban niet aanbevolen bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals bij:

- aangeboren en verworven bloedingsstoornissen
- ernstige 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 de 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-aortakleppervanging (TAVR) hebben ondergaan. De veiligheid en werkzaamheid van rivaroxaban zijn niet onderzocht bij patiënten met een klepprothese; daarom zijn er geen gegevens die ondersteunen dat rivaroxaban adequate antistollings biedt in deze patiëntenpopulatie. Behandeling met rivaroxaban wordt voor deze patiënten niet aanbevolen.

#### Patiënten met antifosfolipidesyndroom

Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen (DOACs) zoals rivaroxaban worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidesyndroom. In het bijzonder zou een behandeling met DOACs bij patiënten die drievoudig positief zijn (voor lupus anticoagulans, anticardiolipine-antilichamen en anti- $\beta_2$ -glycoproteïne I-antilichamen) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd aantal recidiverende trombosevoorvallen in vergelijking met een behandeling met vitamine K-antagonisten.

#### Patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergaan.

Er zijn klinische gegevens beschikbaar uit een interventionele studie met als primair doel de veiligheid bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergaan, te beoordelen. Gegevens over effectiviteit in deze populatie zijn beperkt (zie rubriek 4.2 en 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar over zulke patiënten die daarbij een voorgeschiedenis hebben van beroerte of TIA.

#### Hemodynamisch instabiele PE-patiënten of patiënten die trombolyse of pulmonale embolectomie nodig hebben

Rivaroxaban 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 rivaroxaban 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, lopen patiënten die behandeld worden met antitrombotische middel ter preventie van trombo-embolische complicaties risico 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 verblijfkatheters 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 regelmatig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van neurologische stoornissen (bijv. 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 of behandeld gaan worden met antistollingsmiddelen voor tromboprofylaxe. Er is geen klinische ervaring met het gebruik van 20 mg rivaroxaban in deze situaties.

Om het potentiële risico op bloedingen te verminderen bij gelijktijdig gebruik van rivaroxaban en neuraxiale (epidurale/spinale) anesthesie of een spinale punctie, dient rekening te worden gehouden met het farmacokinetische profiel van rivaroxaban. Het plaatsen of verwijdering van een epidurale katheter of een lumbale punctie 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.

Op basis van de algemene PK karakteristieken moet minimaal 2x de halfwaardetijd verstrijken voor het verwijderen van een epidurale katheter, d.w.z. minstens 18 uur bij jonge volwassen patiënten en 26 uur bij oudere patiënten na de laatste toediening van rivaroxaban (zie rubriek 5.2). 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. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het moment van plaatsing of verwijdering van een neuraxiale katheter bij kinderen tijdens behandeling met rivaroxaban. In zulke gevallen moet de behandeling met rivaroxaban worden gestaakt en moet een kortwerkend parenteraal stollingsremmer worden overwogen.

#### Doseringsaanbevelingen vóór en na invasieve ingrepen en chirurgische interventie

Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dient het gebruik van rivaroxaban 20 mg minimaal 24 uur vóór de interventie te worden stopgezet, indien dit mogelijk is en gebaseerd op het klinische oordeel van de arts.

Als de ingreep niet kan worden uitgesteld, dient het verhoogde risico op een bloeding te worden afgewogen tegen de urgentie van de interventie.

Rivaroxaban 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 postmarketing-surveillance, geassocieerd met het gebruik van rivaroxaban (zie rubriek 4.8). De 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.

#### Hulpstoffen:

Rivaroxaban EG 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**

De mate van interacties is voor de pediatrie populatie niet bekend. Voor pediatrie 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/ 2,5-voudige verhoging van de gemiddelde AUC-waarde voor rivaroxaban en een 1,7-/ 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 rivaroxaban 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 beschouwd 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-ricisopatiënten. (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-ricisopatiënten.

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 van de  $C_{max}$  met een factor 1,6 ten opzichte van personen met een normale nierfunctie. Bij personen met een matige nierinsufficiëntie veroorzaakte erytromycine een toename van de gemiddelde AUC van rivaroxaban met een factor 2,0 en 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 de 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 toename 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-ricisopatiënten. (Voor patiënten met nierinsufficiëntie: zie rubriek 4.4).

Gezien er beperkte klinische gegevens beschikbaar zijn voor dronedaron, moet gelijktijdige toediening met rivaroxaban worden vermeden.

#### Anticoagulantia

Na gecombineerde toediening van enoxaparine (enkelvoudige dosis 40 mg) en rivaroxaban (enkelvoudige dosis 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 rubrieken 4.3 en 4.4).

#### NSAID's/trombocytenaggregatiemmers

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 oplaaddosis, gevolgd door 75 mg onderhoudsdosis) vertoonde geen farmacokinetische interactie met rivaroxaban (15 mg), maar in een subgroep van patiënten werd een relevante verlenging van de bloedingstijd waargenomen die niet samenhangt met de trombocytenaggregatie of met de gehalten van P-selectine of GPIIb/IIIa-receptor.

Voorzichtigheid is geboden als patiënten gelijktijdig worden behandeld met NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur) en trombocytenaggregatiemmers, 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 lopen 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 de 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  $C_{dal}$ -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 rivaroxaban 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 Rivaroxaban EG 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 rivaroxaban zijn niet vastgesteld bij vrouwen die borstvoeding geven. Dieronderzoek duidt erop dat rivaroxaban wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom is, Rivaroxaban EG 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 de behandeling met rivaroxaban 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.

Rivaroxaban heeft een 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 in 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 knieervangende operatie ondergingen	6.097	10 mg	39 dagen
Preventie van VTE bij medisch zieke patiënten	3.997	10 mg	39 dagen
Behandeling van diep-veneuze trombose (DVT), pulmonale longembolie (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 tegen 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 ACS	10.225	Respectievelijk 5 mg of 10 mg samen met hetzij ASA hetzij 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	Alle bloedingen	Anemie
Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangende operatie hebben ondergaan	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 werd gebruikt voor het verzamelen van bijwerkingen.

\*\*\* Er werd een selectieve methode gebruikt voor het verzamelen van bijwerkingen.

# Afkomstig van het VOYAGER PAD-onderzoek.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

zeer vaak ( 1/10)

vaak 1/100 tot < 1/10)

soms ( 1/1.000 tot < 1/100)

zelden ( 1/10.000 tot < 1/1.000)

zeer zelden (<1/10.000)

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

**Tabel 3: Alle bijwerkingen die gemeld werden 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
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>				
Anemie (incl. betreffende laboratoriumwaarden).	Trombocytose (incl. verhoogde plaatjestelling) <sup>A</sup> , trombocytopenie.			
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>				
	Allergische reactie, allergische dermatitis, angio-oedeem en allergisch oedeem.		Anafylactische reacties, inclusief anafylactische shock.	

Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>				
Duiweligheid, hoofdpijn.	Cerebrale en intracraniale hemorragie, syncope.			
<b>Oogaandoeningen</b>				
Hemorragie van de ogen (incl. conjunctivale hemorragie).				
<b>Hartaandoeningen</b>				
	Tachycardie.			
<b>Bloedvataandoeningen</b>				
Hypotensie, hematoom.				
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>				
Neusbloedingen, hemoptoë (bloed ophoesten).			Eosinofiele pneumonie	
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>				
Tandvlesbloeding, hemorragie van het maagdarmlkanaal (incl. rectale hemorragie), gastro-intestinale en abdominale pijn, dyspepsie, misselijkheid, constipatie <sup>A</sup> , diarree, braken <sup>A</sup> .	Droge mond.			
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				
Verhoogde transaminases.	Leverfunctiestoornissen, verhoogd bilirubine, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed <sup>A</sup> , verhoogd GGT <sup>A</sup> .	Geelzucht, verhoogd geconjugeerd bilirubine (met of zonder gelijktijdige toename van ALAT), cholestase, hepatitis (incl. hepatocellulair schade).		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				
Jeuk (incl. soms optredende gevallen van gegeneraliseerde jeuk), uitslag, ecchymose, cutane en subcutane bloeding.	Netelroos.		Stevens-Johnson-syndroom/Toxische epidermale necrolyse, DRESS-syndroom.	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>				
Pijn in de extremiteiten <sup>A</sup> .	Hemartrose.	Spierhemorragie.		Compartiment-syndroom secundair aan een bloeding.
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>				

Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Urogenitale hemorragie (incl. hematurie en menorrhagie <sup>B</sup> ), verminderde nierfunctie (incl. verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum).				Nierfalen/ acuut nierfalen als gevolg van een bloeding die kan leiden tot hypoperfusie, nefropathie gerelateerd aan antistollingsmiddel.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>				
Koorts <sup>A</sup> , perifere oedeem, verminderde algemene kracht en energie (incl. vermoeidheid en asthenie).	Zich onwel voelen (incl. malaise).	Gelocaliseerd oedeem <sup>A</sup> .		
<b>Onderzoeken</b>				
	Verhoogd LDH <sup>A</sup> , Verhoogd lipase <sup>A</sup> , Verhoogd amylase <sup>A</sup> .			
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>				
Postprocedurale hemorragie (incl. postoperatieve anemie, en wondhemorragie), blauwe plekken, wonduitsecretie <sup>A</sup> .		Vasculair pseudoaneurysma <sup>C</sup> .		

<sup>A</sup> waargenomen bij de preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangende operatie ondergaan

<sup>B</sup> waargenomen bij de behandeling van DVT, PE en preventie van recidieven als zeer vaak bij vrouwen < 55 jaar

<sup>C</sup> waargenomen als soms bij preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten na een ACS (na een percutane coronaire interventie)

\* In geselecteerde fase III-onderzoeken werd er 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 rivaroxaban gepaard gaan 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 (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 zwellings, 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 rivaroxaban. Daarom moet bij de beoordeling van de toestand 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 openlabel fase II-studies en één openlabel 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. Over het geheel genomen 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 pediatriche 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 menorrhagie 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 pediatriche 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 (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03, 1210 Brussel of Postbus 97, 1000 Brussel Madou, website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) of e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **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 bij kinderen. Vanwege gelimiteerde absorptie wordt een plafondeffect zonder verdere stijging van de gemiddelde plasmaconcentratie verwacht bij suprathérapeutische doses van 50 mg rivaroxaban of meer bij volwassenen, maar er zijn geen gegevens beschikbaar over suprathérapeutische doses bij kinderen. Een specifiek reverterend middel (andexanet alfa) dat de farmacodynamische effecten van rivaroxaban tegengaat is beschikbaar voor volwassenen, maar is niet vastgelegd voor kinderen (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 er 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 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 controleren van bloedingen, suppletie van vocht en hemodynamische ondersteuning,

bloedproducten (erythrocytenconcentraat of vers bevroren 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, hetzij een specifiek procoagulans middel, 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 volwassenen en bij kinderen 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 raadpleging van 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 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 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 protrombintijd (PT) wordt dosisafhankelijk beïnvloed door rivaroxaban, en heeft een hoge 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 coumarinen 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 s tot 40 s en bij patiënten met matige nierinsufficiëntie die werden behandeld met eenmaal daags 15 mg van 10 s 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 eenmaal daags 20 mg van 12 tot 26 s en bij patiënten met matige nierinsufficiëntie die werden behandeld met eenmaal daags 15 mg 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 onderzocht van een eenmalige dosis (50 IE/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). 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 de endogene trombineaanmaak dan de 4-factor PCC (zie rubriek 4.9).

De geactiveerde partiële thromboplastinetijd (aPTT) 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 de 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).

#### Pediatrie 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 13 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

##### *Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren*

Het klinische programma met rivaroxaban is opgezet om de werkzaamheid van rivaroxaban voor de preventie van CVA en systemische embolie aan te tonen bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren.

In het dubbelblinde hoofdonderzoek ROCKET AF werd aan 14.264 patiënten ofwel eenmaal daags 20 mg rivaroxaban (eenmaal daags 15 mg voor patiënten met een creatinineklaring van 30 - 49 ml/min) gegeven, ofwel warfarine, getitreerd tot een streef-INR-waarde van 2,5 (therapeutisch bereik 2,0 tot 3,0). De mediane tijd dat patiënten werden behandeld bedroeg 19 maanden en de totale behandelingsduur was tot 41 maanden.

34,9% van de patiënten werd behandeld met acetylsalicylzuur en 11,4% werd behandeld met een klasse III-antiarrhythmicum, waaronder amiodaron.

Rivaroxaban was niet-inferieur aan warfarine voor het primaire, samengestelde eindpunt van CVA en niet-CZS-systemische embolie. In de behandelde per-protocolpopulatie, kwamen CVA en systemische embolie voor bij 188 patiënten behandeld met rivaroxaban (1,71% per jaar) en bij 241 patiënten behandeld met warfarine (2,16% per jaar) (HR 0,79; 95% BI 0,66-0,96; P<0,001 voor niet-inferioriteit). Bij alle gerandomiseerde patiënten, geanalyseerd op basis van 'intention-to-treat' (ITT), kwamen primaire voorvallen voor bij 269 patiënten behandeld met rivaroxaban (2,12% per jaar) en bij 306 patiënten behandeld met warfarine (2,42% per jaar) (HR 0,88; 95% BI 0,74-1,03; P<0,001 voor niet-inferioriteit, P=0,117 voor superioriteit). De resultaten voor de secundaire eindpunten zoals die zijn getest in hiërarchische volgorde in de ITT-analyse zijn weergegeven in Tabel 4.

Bij patiënten in de warfarinegroep lagen de INR-waarden gemiddeld 55% van de tijd (mediaan 58 %; interkwartielafstand 43 tot 71) binnen het therapeutisch bereik (2,0 tot 3,0). Het effect van rivaroxaban verschilde niet tussen centra gegroepeerd in kwartielen van gelijke grootte naar het niveau van de TTR (Time in Target INR Range van 2,0 - 3,0) (P=0,74 voor interactie). In centra in het hoogste kwartiel was de hazardratio (HR) van rivaroxaban versus warfarine 0,74 (95% BI, 0,49 - 1,12)

De incidentiepercentages voor de belangrijkste veiligheidsresultaten (ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloeding) waren ongeveer hetzelfde voor beide behandelgroepen (zie Tabel 5).

**Tabel 4: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid uit fase III-onderzoek ROCKET AF**

Onderzoekspopulatie	ITT analyses van werkzaamheid bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren		
	Rivaroxaban 20 mg eenmaal per dag. (15 mg eenmaal daags voor patiënten met matige nierinsufficiëntie) Event rate (100 pt-jr)	Warfarine getitreerd tot streef-INR-waarde van 2,5 (therapeutisch bereik 2,0 tot 3,0) Event rate (100 pt-jr)	HR (95 % BI) p-waarde voor superioriteit
Beroerte en niet-CZS systemische embolie	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Beroerte niet-CZS systemische embolie en vasculair overlijden	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Beroerte, niet-CZS systemische embolie, vasculaire overlijden en myocardinfarct	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Beroerte	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Niet-CZS systemische embolie	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Myocardinfarct	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

**Tabel 5: Resultaten met betrekking tot de veiligheid uit fase III-onderzoek ROCKET AF**

Onderzoekspopulatie	Patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren <sup>a)</sup>		
	Rivaroxaban 20 mg eenmaal per dag. (15 mg eenmaal daags voor patiënten met matige nierinsufficiëntie) Event rate (100 pt-jr)	Warfarine getitreerd tot streef-INR-waarde van 2,5 (therapeutisch bereik 2,0 tot 3,0) Event rate (100 pt-jr)	HR (95 % BI) p-waarde
Enstige en niet-ernstige klinisch relevante bloedingsvoorvallen	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Ernstige bloeding	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Overlijden door bloeding *	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Kritische orgaanbloeding *	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Intracraniale hemorragie *	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Hemoglobinedaling *	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Transfusie van 2 of meer eenheden van erytrocytenconcentraat of	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044

Onderzoekspopulatie	Patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren <sup>a)</sup>		
Behandelingsdosis	Rivaroxaban 20 mg eenmaal per dag. (15 mg eenmaal daags voor patiënten met matige nierinsufficiëntie) Event rate (100 pt-jr)	Warfarine getitreerd tot streef-INR-waarde van 2,5 (therapeutisch bereik 2,0 tot 3,0)  Event rate (100 pt-jr)	HR (95 % BI) p-waarde
volbloed *			
Niet-ernstige klinisch relevante bloeding	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Mortaliteit door alle oorzaken	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

<sup>a)</sup> veiligheidspopulatie, tijdens de behandeling

\* nominaal significant

In aanvulling op de fase III ROCKET-AF-studie werd een prospectief, post-autorisatie, non-interventie, openlabel cohortstudie (XANTUS) met één behandelarm uitgevoerd met centrale beoordeling van de uitkomsten waaronder trombo-embolieën en ernstige bloedingen. 6.704 patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren waren geïncludeerd voor de preventie in de klinische praktijk van beroerte en systemische embolieën buiten het centrale zenuwstelsel (CZS). De gemiddelde CHADS2-score was 1,9 en HAS-BLED score was 2,0 in XANTUS, vergeleken met een gemiddelde CHADS2 - en HAS-BLED-score van respectievelijk 3,5 en 2,8 in ROCKET-AF. Ernstige bloedingen kwamen voor bij 2,1 per 100 patiëntjaren. Fatale bloedingen werden gemeld bij 0,2 per 100 patiëntjaren en intracraniale bloedingen bij 0,4 per 100 patiëntjaren. Beroerte of niet-CZS systemische embolieën werden vastgesteld bij 0,8 per 100 patiëntjaren.

Deze observaties in de klinische praktijk komen overeen met het vastgestelde veiligheidsprofiel voor deze indicatie.

In een post-autorisatie, non-interventionele studie onder meer dan 162.000 patiënten uit vier landen, werd rivaroxaban voorgeschreven voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren. De incidentie van ischemische beroerte was 0,70 (95%-BI 0,44 - 1,13) per 100 patiëntjaren. Bloedingen leidend tot ziekenhuisopname per 100 patiëntjaren kwamen voor bij 0,43 (95%-BI 0,31 - 0,59) voor intracraniale bloeding, 1,04 (95%-BI 0,65 - 1,66) voor gastro-intestinale bloeding, 0,41 (95%-BI 0,31 - 0,53) voor urogenitale bloeding en 0,40 (95%-BI 0,25 - 0,65) voor andere bloedingen.

#### *Patiënten die cardioversie ondergaan*

Bij 1.504 patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die gepland waren voor cardioversie werd een prospectieve, gerandomiseerde, openlabel, multicenter, verkennende studie uitgevoerd met geblindeerde eindpuntevaluatie (X-VERT) ter vergelijking van rivaroxaban en VKA met dosisaanpassing (gerandomiseerd 2:1) ter preventie van cardiovasculaire voorvallen. Er werd TEE-geleide (1 - 5 dagen voorbehandeling) of conventionele cardioversie (minimaal drie weken voorbehandeling) toegepast. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid (alle beroertes, TIA's, niet-CZS systemische embolieën, myocardinfarct (MI) en cardiovasculaire sterfgevallen) trad op bij 5 (0,5%) patiënten in de rivaroxaban- groep (n = 978) en 5 (1,0%) patiënten in de VKA-groep (n = 492, RR 0.50; 95% BI 0,15-1,73; aangepaste ITT-populatie). De belangrijkste veiligheidsuitkomst (ernstige bloeding) kwam voor bij 6 (0,6 %) patiënten in de rivaroxaban-groep (n = 988) en bij 4 (0,8%) patiënten in de VKA-groep (n = 499) (RR 0,76; 95% BI 0,21-2,67; veiligheidspopulatie). Deze verkennende studie heeft een vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid aangetoond tussen groepen die behandeld werden met rivaroxaban en VKA rondom cardioversie.

#### *Patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergaan.*

Een gerandomiseerde, openlabel, multicenter studie (PIONEER AF-PCI) werd uitgevoerd bij 2.124 patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergingen vanwege primaire

atherosclerose om de veiligheid tussen twee rivaroxaban behandelregimes en een VKA behandelregime te vergelijken. De patiënten werden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1:1. Patiënten met een voorgeschiedenis van beroerte of TIA werden uitgesloten.

Groep 1 kreeg 15 mg rivaroxaban eenmaal daags (10 mg eenmaal daags bij patiënten met een creatinineklaring van 30-49 ml/min) plus een P2Y12-remmer. Groep 2 kreeg rivaroxaban 2,5 mg tweemaal daags plus DAPT (dual antiplatelet therapy, d.w.z. clopidogrel 75 mg [of een andere P2Y12-remmer] plus lage dosering acetylsalicylzuur [ASA]) gedurende 1, 6 of 12 maanden gevolgd door rivaroxaban 15 mg (of 10 mg voor patiënten met een creatinineklaring 30 - 49 ml/min) eenmaal daags plus lage dosering ASA. Groep 3 kreeg VKA op INR-geleide plus DAPT gedurende 1, 6 of 12 maanden, gevolgd door VKA op INR-geleide plus lage dosering ASA.

Het primaire veiligheidseindpunt, klinisch significante bloedingen, kwam voor bij 109 (15,7%), 117 (16,6%) en 167 (24,0%) patiënten in respectievelijk groep 1, groep 2 en groep 3 (respectievelijk HR 0,59; 95% BI 0,47-0,76;  $p < 0,001$ , en HR 0,63; 95% BI 0,50-0,80;  $p < 0,001$ ). Het secundaire eindpunt (samengesteld eindpunt van cardiovasculaire voorvallen: cardiovasculair overlijden, MI of beroerte) kwam voor bij 41 (5,9%), 36 (5,1%), en 36 (5,2%) patiënten in respectievelijk groep 1, groep 2 en groep 3. Elk van de rivaroxaban behandelregimes liet een significante reductie zien van klinisch significante bloedingen vergeleken met het VKA behandelregime bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die een PCI met stentplaatsing ondergingen.

Het primaire doel van PIONEER AF-PCI was om de veiligheid te beoordelen. Gegevens over effectiviteit (inclusief trombo-embolische voorvallen) in deze populatie zijn beperkt.

#### *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 samengevoegde analyse van de Einstein DVT- en Einstein PE-onderzoeken uitgevoerd. De totale, gecombineerde behandelingsduur was in alle onderzoeken tot 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 behandelingsduur 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 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 behandelingsduur 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 ( $\geq 2,0$ ). 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 behandelingsduur bedroeg een additionele 6 tot 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 stollingsremming 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 stollingsremming met een therapeutische dosering werden uitgesloten van het onderzoek. De behandelingsduur 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 6) werd aangetoond dat rivaroxaban niet-inferieur was aan enoxaparine/VKA op basis van het primaire resultaat voor de werkzaamheid ( $p < 0,0001$  (test voor niet-inferioriteit); HR: 0,680 (0,443-1,042),  $p = 0,076$  (test voor superioriteit)). Het vooraf gespecificeerde netto klinisch voordeel (primaair 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 het therapeutisch bereik tijdens de gemiddelde behandelingsduur 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 een 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 6: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van fase III Einstein DVT**

Onderzoekspopulatie	3.449 patiënten met symptomatische acute diepveneuze trombose	
Behandelingsdosis en duur	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 of 12 maanden N=1.731	Enoxaparine/VKA <sup>b)</sup> 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
Fataal PE/overlijden waarbij PE niet uitgesloten kan worden	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)

Onderzoekspopulatie	3.449 patiënten met symptomatische acute diepveneuze trombose	
Behandelingsdosis en duur	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 of 12 maanden N=1.731	Enoxaparine/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 of 12 maanden N=1.718
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 overlappend met VKA, gevolgd door alleen VKA.

\*  $p < 0,0001$  (niet-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 7) werd aangetoond dat rivaroxaban niet-inferieur was aan enoxaparine/VKA op basis van het primaire resultaat voor de werkzaamheid ( $p = 0,0026$  (test voor niet-inferioriteit); HR: 1,123 (0,749-1,684)). Het vooraf gespecificeerde netto klinisch voordeel (primaair 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 het therapeutisch bereik tijdens de gemiddelde behandelingsduur 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 rivaroxabandhandelgroep (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 rivaroxaban-groep (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 7 Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van fase III Einstein PE**

Onderzoekspopulatie	4.832 patiënten met een acute symptomatische PE	
Behandelingsdosis en duur	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 of 12 maanden N=2.419	Enoxaparine/VKA <sup>b)</sup> 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 ( $< 0,1$ %)
Fataal PE/overlijden waarbij PE niet uitgesloten kan worden	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 overlappend met VKA, gevolgd door alleen VKA.

\*  $p < 0,0026$  (niet-inferioriteit t.o.v. een vooraf gespecificeerde HR van 2,0); HR: 1,123 (0,749-1,684)

Er is een vooraf gespecificeerde samengevoegde analyse van het eindpunt van de Einstein DVT- en PE-onderzoeken uitgevoerd (zie Tabel 8).

**Tabel 8: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van de samengevoegde analyse van fase III Einstein DVT en Einstein PE**

Onderzoekspopulatie	8.281 patiënten met een acute symptomatische DVT of PE	
Behandelingsdosis en duur	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 of 12 maanden N=4.150	Enoxaparine/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 of 12 maanden N=4.131
Symptomatische recurrenente VTE *	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatische recurrenente PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatische recurrenente DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatische PE en DVT	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Fataal PE/overlijden waarbij PE niet uitgesloten kan worden	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Ernstige bloedingsvoorvallen	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 overlappend met VKA, gevolgd door alleen VKA.

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

Het vooraf gespecificeerde netto klinisch voordeel (primaair resultaat voor de werkzaamheid plus ernstige bloeding) van de samengevoegde 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 9) 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 9: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van fase III Einstein Extension**

Onderzoekspopulatie	1.197 patiënten zetten de behandeling en preventie van recidief van veneuze trombo-embolie voort	
Behandelingsdosis en duur	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 of 12 maanden N=602	Placebo 6 of 12 maanden N=594
Symptomatische recidief VTE *	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)

Onderzoekspopulatie	1.197 patiënten zetten de behandeling en preventie van recidief van veneuze trombo-embolie voort	
Behandelingsdosis en duur	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 of 12 maanden N=602	Placebo 6 of 12 maanden N=594
Symptomatische recidief PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatische recidief DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fataal PE/overlijden waarbij PE niet uitgesloten kan worden	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 20 mg eenmaal per dag.

\*  $p < 0,0001$  (superioriteit); HR: 0,185 (0,087-0,393)

In het Einstein Choice-onderzoek (zie Tabel 10) 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 10: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van fase III-Einstein Choice**

Onderzoekspopulatie	3.396 patiënten zetten preventie van recidief van veneuze trombo-embolie voort		
Behandelingsdosis	Rivaroxaban 20 mg eenmaal daags N=1.107	Rivaroxaban 10 mg eenmaal daags N=1.127	ASA 100 mg eenmaal daags N=1.131
Mediane behandelingsduur [interkwartiel bereik]	349 [189-362] dagen	353 [190-362] dagen	350 [186-362] dagen
Symptomatische recurrenente VTE	17 (1,5 %) *	13 (1,2 %) **	50 (4,4 %)
Symptomatische recurrenente PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatische recurrenente DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fataal PE/overlijden waarbij PE niet uitgesloten kan worden	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Symptomatische recurrenente VTE *, MI, beroerte, of systemische embolie buiten het CZS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Ernstige bloedingsvoorvallen	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	23	17	53

Onderzoekspopulatie	3.396 patiënten zetten preventie van recidief van veneuze trombo-embolie voort		
Behandelingsdosis	Rivaroxaban 20 mg eenmaal daags N=1.107	Rivaroxaban 10 mg eenmaal daags N=1.127	ASA 100 mg eenmaal daags N=1.131
VTE * of ernstige bloeding (netto klinisch voordeel)	(2,1 %) <sup>+</sup>	(1,5 %) <sup>++</sup>	(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, openlabel 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 stollingsremming 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 intracraniale 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.

#### Pediatrie patiënten

##### Behandeling van VTE en preventie van recidief VTE bij pediatrie patiënten

In totaal werden 727 kinderen met bevestigde acute VTE, van wie 528 rivaroxaban kregen, bestudeerd in 6 openlabel, 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, openlabel, multicenter klinisch onderzoek met actieve comparator bij 500 pediatrie 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.

De index-VTE werd geclassificeerd als ofwel aan centraal veneuze katheter gerelateerde VTE (CVC-VTE; 90/335 patiënten in de rivaroxaban-groep en 37/165 patiënten in de comparatorgroep), cerebraal veneuze en sinustrombose (CVST; 74/335 patiënten in de rivaroxaban-groep en 43/165 patiënten in de comparatorgroep) en alle overige, waaronder DVT en PE (niet-CVC-VTE; 171/335 patiënten in de rivaroxaban-groep en 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 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.

De 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 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 bloedingen en klinisch relevante niet-ernstige bloedingen (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 11 en Tabel 12 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 11: Werkzaamheidsresultaten aan het einde van de behandelperiode van het hoofdonderzoek**

Voorval	Rivaroxaban N=335 *	Comparator N=165 *
Recidief VTE (primaire 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 bij 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 bij herhaalde	21 (6,3 %, 95 % BI 4,0 %-9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % BI 7,3 %-17,4 %)

Voorval	Rivaroxaban N=335 *	Comparator N=165 *
beeldvorming		
Normalisering bij 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, alle kinderen die werden gerandomiseerd

**Tabel 12: Veiligheidsresultaten aan het einde van de behandelperiode van het hoofdonderzoek**

Voorval	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 = veiligheidsanalyse-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 pediatrie patiënten met VTE en de volwassen populatie met DVT/PE. Het aantal personen met een bloeding was echter hoger in de pediatrie populatie met VTE vergeleken met de volwassen populatie met DVT/PE.

#### Patiënten met een hoog risico op drievoudig positief antifosfolipidesyndroom

In opdracht van de onderzoeker werd in een gerandomiseerde, multicenter openlabelstudie 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- $\beta$ 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. De opvolging duurde gemiddeld 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 de 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 warfarinegroep.

#### Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het rivaroxabanhoudende referentiegeneesmiddel in alle subgroepen van pediatrie patiënten voor de preventie van trombo-embolieën (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De volgende informatie is gebaseerd op de gegevens die voor volwassenen zijn verkregen.

Rivaroxaban wordt snel geabsorbeerd, waarbij de 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-/voedingstoestand. Inname met voedsel heeft geen effect op de AUC of de  $C_{\max}$  van rivaroxaban bij de doses van 2,5 mg en 10 mg.

Vanwege een verminderde mate van absorptie werd een orale biologische beschikbaarheid van 66% vastgesteld voor de tablet van 20 mg onder nuchtere omstandigheden. Wanneer rivaroxaban 20 mg-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 wijst op een vrijwel volledige absorptie en hoge orale biologische beschikbaarheid. Rivaroxaban 15 mg en 20 mg dienen met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

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 10 mg, 15 mg en 20 mg tabletten evenredige dosisafhankelijkheid. Bij hogere doses laat rivaroxaban oplossingsgelimiteerde absorptie zien met een verlaagde biologische beschikbaarheid en een verlaagde absorptiesnelheid bij een verhoogde dosis.

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 rivaroxabangranulaat 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 een verlaagde absorptie en hieraan gerelateerde verlaagde blootstelling aan rivaroxaban.

De biologische beschikbaarheid (AUC en  $C_{\max}$ ) ten opzichte van een hele tablet, was 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.

### *Pediatrie patiënten*

Kinderen kregen rivaroxaban-tabletten 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 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 20 mg tabletten moeten 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*

Er zijn geen gegevens specifiek voor kinderen beschikbaar over binding van rivaroxaban aan plasma-eiwitten. Er zijn geen farmacokinetische gegevens na intraveneuze toediening van rivaroxaban bij kinderen beschikbaar.  $V_{ss}$ , geschat met farmacokinetische populatiemodellering bij kinderen (leeftijdsgroep 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 afbraak van de morfolingroep 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.

#### *Pediatrische patiënten*

Er zijn geen metabolismegegevens specifiek voor kinderen beschikbaar. Er zijn geen farmacokinetische gegevens na intraveneuze toediening van rivaroxaban bij kinderen beschikbaar. De klaring, geschat met farmacokinetische populatiemodellering bij kinderen (leeftijdsgroep 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 meetkundig gemiddelde waarden voor dispositiehalfwaardetijden ( $t_{1/2}$ ), geschat met farmacokinetische populatiemodellering, dalen met de leeftijd en variëren 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.

### Speciale populaties

#### *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.

#### *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. De dosis hoeft niet te worden aangepast.

#### *Verschillende gewichtscategorieën*

Bij volwassenen hadden uitersten in lichaamsgewicht (< 50 kg of > 120 kg) slechts een kleine invloed op de plasmaconcentraties van rivaroxaban (minder dan 25 %). De dosis hoeft niet te worden aangepast.

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 pediatrie patiënten.

#### *Leverinsufficiëntie*

Cirrotische volwassen 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 keer verhoogd ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Ongebonden AUC was 2,6 keer 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 met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico, waaronder cirrotische patiënten met Child-Pugh B en C (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over kinderen met leverinsufficiëntie.

#### *Nierinsufficiëntie*

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; de 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 een creatinineklaring < 15 ml/min. Voorzichtigheid is geboden wanneer rivaroxaban wordt gebruikt door patiënten met een creatinineklaring 15 - 29 ml/min (zie rubriek 4.4).

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<sup>2</sup>).

#### Farmacokinetische gegevens bij patiënten

Bij patiënten die 20 mg rivaroxaban eenmaal daags kregen voor de behandeling van acute diepveneuze trombose (DVT), 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 215 (22 - 535) en 32 (6 - 239) mcg/l.

Voor pediatrie 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 13.

**Tabel 13: Samenvattende statistieken (geometrisch gemiddelde [90%-interval]) van evenwichtsplasmaconcentraties van rivaroxaban (mcg/l) volgens behandelregime en leeftijd**

Tijdsintervallen								
<b>Eenmaal daags</b>	<b>N</b>	<b>12-&lt;18 jaar</b>	<b>N</b>	<b>6-&lt;12 jaar</b>				
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)				
<b>Tweemaal daags</b>	<b>N</b>	<b>6-&lt;12 jaar</b>	<b>N</b>	<b>2-&lt; 6 jaar</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt;2 jaar</b>		
na 2,5-4 uur	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.b.		
na 10-16 uur na	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.b.-n.b.)		
<b>Driemaal daags</b>	<b>N</b>	<b>2-&lt; 6 jaar</b>	<b>N</b>	<b>Geboorte-&lt; 2 jaar</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 jaar</b>	<b>N</b>	<b>Geboorte-&lt; 0,5 jaar</b>
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	3	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 (LLOQ) werden vervangen door 1/2 LLOQ voor de berekening van statistieken (LLOQ = 0,5 mcg/l).

#### Relatie farmacokinetische/farmacodynamische

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<sub>max</sub>-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.

#### Pediatrie patiënten

Bij de indicatie preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren zijn de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar niet vastgesteld.

### **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 (post-implantatieverlies, vertraagde/versnelde ossificatie, meervoudige lichtgekleurde vlekjes in de lever) 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 waargenomen 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**

#### Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose  
Lactose.monohydraat  
Povidon  
Gepregelatiniseerd zetmeel  
Crospovidon  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

Hypromellose E464  
Titaandioxide E171  
Macrogol 4000 E1521  
Ijzeroxide, rood E172

### **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**

PVC/PVdC/aluminium blisterverpakkingen

Pakken van 10, 10x1, 14, 14x1, 15, 15x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 42, 42x1, 56, 56x1, 98, 98x1, 100, en 100x1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen speciale vereisten.

### Vermalen van tabletten

Rivaroxaban-tabletten mogen worden vermalen en opgelost in 50 ml water en toegediend via een neusmaagsonde 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. Na toediening van een vermalen tablet van 15 mg of 20 mg rivaroxaban moet onmiddellijk na de dosis enterale voeding worden gegeven.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

BE660801

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/11/2022.

Datum van laatste verlenging van de vergunning: XX/XX/XXXX

## **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening: 09/2023.

Datum van goedkeuring: 11/2023