

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xarelto 10 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg rivaroxaban.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 27,9 mg lactosemonohydraat, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen dosis is 10 mg rivaroxaban eenmaal daags oraal ingenomen. De initiële dosis moet 6 tot 10 uur na de operatie worden ingenomen, mits hemostase is bereikt.

De duur van de behandeling is afhankelijk van de kans van de patiënt op veneuze trombo-embolie, die wordt bepaald door het type orthopedische operatie.

- Voor patiënten die een grote heupoperatie ondergaan, wordt een behandelingsduur van 5 weken aanbevolen.
- Voor patiënten die een grote knie-operatie ondergaan, wordt een behandelingsduur van 2 weken aanbevolen.

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

#### *Overschakelen van vitamine K-antagonisten (VKA) naar Xarelto*

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

#### *Overschakelen van Xarelto naar vitamine K-antagonisten (VKA)*

Er bestaat een mogelijkheid voor inadequate antistolling tijdens het overschakelen van Xarelto naar VKA. Continue adequate antistolling dient verzekerd te zijn gedurende elke overschakeling op een ander antistollingsmiddel. Denk eraan dat Xarelto kan bijdragen aan een verhoogde INR-waarde.

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

#### *Overschakelen van parenterale antistollingsmiddelen naar Xarelto*

Bij patiënten die tot dat moment een parenteraal antistollingsmiddel kregen, dient 0 tot 2 uur vóór het tijdstip van de volgende geplande toediening van het parenterale geneesmiddel (bijv. LMWH) met Xarelto te worden gestart, of op het moment dat een continu toegediend parenteraal geneesmiddel (bijv. intraveneuze, niet-gefractioneerde heparine) wordt stopgezet.

#### *Overschakelen van Xarelto naar parenterale antistollingsmiddelen*

Geef de eerste dosis parenteraal antistollingsmiddel op het moment dat de volgende dosis Xarelto zou moeten worden ingenomen.

### Speciale populaties

#### *Nierinsufficiëntie*

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50 - 80 ml/min) of matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) (zie rubriek 5.2). Beperkte klinische gegevens voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 - 29 ml/min) laten zien dat de plasmaconcentraties rivaroxaban significant verhoogd zijn. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Xarelto door deze patiënten. Het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

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

#### *Oudere patiënten*

Geen dosisaanpassing (zie rubriek 5.2).

#### *Lichaamsgewicht*

Geen dosisaanpassing (zie rubriek 5.2).

#### *Geslacht*

Geen dosisaanpassing (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

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

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Xarelto kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.5 en 5.2).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Klinisch significante actieve bloeding.

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

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Risico op bloedingen

Verschillende subgroepen van patiënten, zoals hieronder beschreven, hebben een verhoogd risico op bloedingen. Deze patiënten moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen en anemie. Dit kan worden gedaan door middel van regelmatig lichamelijk onderzoek van de patiënt, nauwgezette observatie van de drainage van de operatiewond en periodieke hemoglobinebepalingen.

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

##### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) kunnen de plasmaconcentraties van rivaroxaban significant zijn verhoogd (gemiddeld met een factor 1,6), wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Xarelto door patiënten met creatinineklaring 15 - 29 ml/min wordt gebruikt. Het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Xarelto door patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) die gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen (zie rubriek 4.5).

##### Interactie met andere geneesmiddelen

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

Zorgvuldigheid is vereist als patiënten gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), acetylsalicylzuur, plaatjesaggregatieremmers of andere anticoagulantia. Bij patiënten met een hoog risico op een ulceratieve gastro-intestinale aandoening kan een geschikte profylactische behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.5).

##### Andere risicofactoren voor bloedingen

Rivaroxaban moet, net als andere antitrombotica, met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals bij:

- aangeboren en verworven bloedingsstoornissen
- ernstige hypertensie die niet onder controle is
- actieve ulceratieve maagdarfstoornis
- recente zweervorming in het maagdarmkanaal
- vasculaire retinopathie
- recente intracraniale of intracerebrale bloeding
- intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen
- recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie
- bronchiëctasie of een voorgeschiedenis van pulmonale bloeding.

Het is niet nodig om stollingsparameters te bewaken tijdens behandeling met rivaroxaban in de klinische praktijk. Indien echter klinisch geïndiceerd kunnen de rivaroxabanspiegels worden gemeten met gekalibreerde kwantitatieve anti-Factor Xa testen (zie sectie 5.1 en 5.2).

### Heupfractuuroperaties

Er is geen onderzoek gedaan met rivaroxaban in klinische studies bij patiënten die een heupfractuuroperatie hebben ondergaan, om de werkzaamheid en veiligheid bij deze patiënten te evalueren. Daarom wordt rivaroxaban niet aanbevolen bij deze patiënten.

### Spinale/epidurale anesthesie of punctie

Wanneer neuraxiale anesthesie (spinale/epidurale anesthesie) of een spinale/epidurale punctie wordt uitgevoerd, hebben patiënten die worden behandeld met anticoagulantia voor de preventie van trombo-embolische complicaties kans op het krijgen van een epiduraal of spinaal hematoom, dat kan leiden tot langdurige of blijvende verlamming. Het risico hierop kan verhoogd zijn door postoperatief gebruik van epidurale verblijfskatheters of gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden. Het risico kan ook verhoogd zijn door traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties. Patiënten moeten vaak worden gecontroleerd op klachten en symptomen van een neurologische beschadiging (bijv. verdoofd gevoel of zwakte van de benen, dysfunctie van darmen of blaas). Als een mogelijke neurologische beschadiging wordt vastgesteld, zijn snelle diagnose en behandeling noodzakelijk. Voorafgaand aan een neuraxiale interventie zou de arts bij patiënten die anticoagulantia gebruiken, of die anticoagulantia moeten krijgen als profylaxe tegen trombose, de potentiële voordelen moeten afwegen tegen het risico. Een epidurale katheter mag niet eerder worden verwijderd dan 18 uur na de laatste toediening van rivaroxaban. De volgende dosis rivaroxaban mag niet eerder worden toegediend dan 6 uur na het verwijderen van de katheter.

Bij een traumatische punctie moet het toedienen van rivaroxaban 24 uur worden uitgesteld.

### Informatie over hulpstoffen

Xarelto bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### CYP3A4- en Pgp-remmers

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

Werkzame stoffen die slechts één van de eliminatieroutes van rivaroxaban, CYP3A4 of Pgp, sterk remmen, kunnen in mindere mate de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen. Claritromycine (500 mg tweemaal daags), dat wordt gezien als een sterke CYP3A4-remmer en matige Pgp-remmer, leidde bijvoorbeeld tot een 1,5-voudige verhoging van de gemiddelde AUC-waarde van rivaroxaban en een 1,4-voudige verhoging van de  $C_{max}$ -waarde. Deze stijging wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

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. Deze stijging wordt niet beschouwd als klinisch relevant.

Fluconazol (eenmaal daags 400 mg), dat wordt beschouwd als een matig sterke CYP3A4-remmer, leidde tot een 1,4-voudige stijging van de gemiddelde AUC-waarde van rivaroxaban en een 1,3-voudige stijging van de gemiddelde  $C_{max}$ . Deze stijging wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

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

### Anticoagulantia

Na gecombineerde toediening van enoxaparine (enkele dosis 40 mg) en rivaroxaban (enkele dosis 10 mg) werd een additief effect op antistollingsfactor Xa-activiteit waargenomen, zonder enig extra effect op stollingstests (PT, APTT). Enoxaparine had geen effect op de farmacokinetiek van rivaroxaban.

Vanwege het verhoogde risico op bloedingen is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig behandelen van patiënten met andere anticoagulantia (zie rubriek 4.4).

### NSAID's/plaatjesaggregatieremmers

Er werd geen klinisch relevante verlenging van de bloedingstijd waargenomen na gelijktijdige toediening van rivaroxaban (15 mg) en 500 mg naproxen. Desondanks kunnen er personen zijn die een meer uitgesproken farmacodynamische respons vertonen.

Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer rivaroxaban gelijktijdig werd toegediend met 500 mg acetylsalicylzuur.

Clopidogrel (300 mg initiële dosis, gevolgd door 75 mg onderhoudsdosis) vertoonde geen farmacokinetische interactie met rivaroxaban (15 mg), maar in een subgroep patiënten werd een relevante verlenging van de bloedingstijd waargenomen die niet samenhangt met de plaatjesaggregatie of met de gehalten van P-selectine of GPIIb/IIIa-receptor.

Zorgvuldigheid is vereist als patiënten gelijktijdig worden behandeld met NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur) en plaatjesaggregatieremmers, omdat het voor deze geneesmiddelen kenmerkend is dat zij het risico op bloedingen verhogen (zie rubriek 4.4).

### Warfarine

Wanneer patiënten overschakelden van de vitamine K-antagonist warfarine (INR 2,0 tot 3,0) op rivaroxaban (20 mg) of van rivaroxaban (20 mg) op warfarine (INR 2,0 tot 3,0), werd de protrombinetijd/INR (Neoplastine) meer dan additief verhoogd (individuele INR-waarden tot 12 kunnen worden waargenomen), terwijl de effecten op APTT, remming van de activiteit van factor Xa en de endogene trombinepotentiaal additief waren.

Als het wenselijk is om tijdens de overschakelingsperiode de farmacodynamische effecten van rivaroxaban te testen, kunnen de anti-factor Xa-activiteit, PiCT en Heptest worden gebruikt, aangezien deze testen niet worden beïnvloed door warfarine. Op de vierde dag na de laatste dosis warfarine gaven alle testen (met inbegrip van PT, APTT, remming van factor Xa-activiteit en ETP) uitsluitend het effect van rivaroxaban weer.

Als het wenselijk is om tijdens de overschakelingsperiode de farmacodynamische effecten van warfarine te testen, kan de INR worden gemeten bij de  $C_{\text{trough}}$ -waarde van rivaroxaban (24 uur na de voorgaande inname van rivaroxaban), aangezien deze test op dat moment minimaal wordt beïnvloed door rivaroxaban.

Er is geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen warfarine en rivaroxaban.

### CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en de sterke CYP3A4-inductor rifampicine leidde tot een afname van de gemiddelde AUC-waarde voor rivaroxaban met ongeveer 50%, met overeenkomstige afname van de farmacodynamische effecten. Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban met andere sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan ook leiden tot lagere plasmaconcentraties rivaroxaban. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren moet met voorzichtigheid worden gedaan.

### Andere gelijktijdige behandelingen

Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer rivaroxaban gelijktijdig werd toegediend met midazolam (substraat van CYP3A4), digoxine (substraat van Pgp), atorvastatine (substraat van CYP3A4 en Pgp) of omeprazol (protonpompremmer). Rivaroxaban remt noch induceert belangrijke isovormen van CYP, zoals CYP3A4.

Er is geen klinisch relevante interactie met voedsel waargenomen (zie rubriek 4.2).

### Laboratoriumparameters

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

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto zijn niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit laten zien (zie rubriek 5.3). Vanwege de mogelijke reproductietoxiciteit, het inherente risico op bloedingen en de aanwijzingen dat rivaroxaban de placenta passeert, is Xarelto gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vruchtbare vrouwen dienen zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met rivaroxaban.

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

Xarelto heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen als syncope en duizeligheid zijn vaak 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 acht fase III-onderzoeken waaraan in totaal 16.041 patiënten deelnamen die werden blootgesteld aan rivaroxaban (zie tabel 1).

**Tabel 1: Aantal onderzochte patiënten, maximale dagelijkse dosis en behandelingsduur in fase III-onderzoeken**

Indicatie	Aantal patiënten*	Maximale 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
Behandeling van DVT en preventie van recidief DVT en PE	2.194	Dag 1-21 30 mg Dag 22 en daarna: 20 mg	21 maanden
Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren	7.750	20 mg	41 maanden

\*Patiënten blootgesteld aan ten minste één dosis rivaroxaban

In totaal werden bij ongeveer 73% van de patiënten die werden blootgesteld aan ten minste één dosis rivaroxaban bijwerkingen gemeld die tijdens de behandeling optraden. Ongeveer 24% van de patiënten kreeg bijwerkingen waarvan door onderzoekers werd geoordeeld dat ze verband hielden met de behandeling.

Van de patiënten die werden behandeld met 10 mg Xarelto en die een heup- of knieervangende operatie ondergingen, kwamen bij ongeveer 6,8% voorvallen van bloedingen voor en bij ongeveer 5,9% van de patiënten trad anemie op. Van de patiënten die werden behandeld met tweemaal daags 15 mg Xarelto, gevolgd door eenmaal daags 20 mg voor de behandeling van DVT, of met eenmaal daags 20 mg voor de preventie van recidief DVT en PE, kwamen bij ongeveer 22,7% voorvallen van bloedingen voor en bij ongeveer 1,8% van de patiënten trad anemie op. Bij patiënten die werden behandeld voor de preventie van CVA en systemische embolie werden bloedingen van elk type of elke mate van ernst gemeld met een frequentie van 28 per 100 patiëntjaren, en anemie met een frequentie van 2,5 per 100 patiëntjaren.

#### Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De frequenties van de bijwerkingen die gemeld zijn bij Xarelto staan per systeem-/orgaanklasse (volgens MedDRA) en per frequentie weergegeven in tabel 2 hieronder.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

vaak:  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$

soms:  $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$

zelden:  $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$

niet bekend: kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens

**Tabel 2: Alle tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten in fase III-onderzoeken (preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangende operatie ondergingen (VTE-P), behandeling van DVT en preventie van recidief DVT en PE (DVT-T) en preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren (SPAF))**

Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			
Anemie (incl. betreffende laboratoriumwaarden)	Trombocytemie (incl. verhoogde plaatjestelling) <sup>A</sup>		
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			
	Allergische reactie, allergische dermatitis		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
Duizeligheid, hoofdpijn, syncope	Cerebrale en intracraniale hemorragie		
<b>Oogaandoeningen</b>			
Hemorragie van de ogen (incl. conjunctivale hemorragie)			
<b>Hartaandoeningen</b>			
Tachycardie			
<b>Bloedvataandoeningen</b>			
Hypotensie, hematoom			Pseudoaneurysmavorming na percutane interventie*
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			
Epistaxis	Bloed ophoesten		
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>			
Hemorragie van het maagdarmlkanaal (incl. tandvleesbloeding en rectale	Droge mond		



Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
hemorragie), abdominale en gastro-intestinale pijn, dyspepsie, misselijkheid, obstipatie <sup>A</sup> , diarree, braken <sup>A</sup>			
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			
	Abnormale leverfunctie	Geelzucht	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			
Pruritus (incl. zeldzame gevallen van gegeneraliseerde pruritus), huiduitslag, ecchymose	Urticaria, cutane en subcutane hemorragie		
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>			
Pijn in de extremiteiten <sup>A</sup>	Hemartrose	Spierhemorragie	Compartiment-syndroom secundair aan een bloeding
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			
Urogenitale hemorragie (incl. hematurie en menorrhagie <sup>B</sup> )	Verminderde nierfunctie (incl. verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum) <sup>A</sup>		Nierfalen/ acuut nierfalen secundair aan een bloeding welke een hypoperfusie kan veroorzaken
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
Koorts <sup>A</sup> , perifeer oedeem, verminderde algehele kracht en energie (incl. vermoeidheid en asthenie)	Zich onwel voelen (incl. malaise), gelokaliseerd oedeem <sup>A</sup>		
<b>Onderzoeken</b>			
Verhoogde transaminases	Verhoogd bilirubine, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed <sup>A</sup> , verhoogd LDH <sup>A</sup> , verhoogd lipase <sup>A</sup> , verhoogd amylase <sup>A</sup> , verhoogde GGT <sup>A</sup>	Verhoogd geconjugeerd bilirubine (al dan niet gepaard gaande met verhoogde ALT-waarden)	
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			
Postprocedurele hemorragie (incl. postoperatieve anemie en wondhemorragie), contusie, wondsecretie <sup>A</sup>			

A: waargenomen bij VTE-P na grote orthopedische operaties aan de onderste ledematen

B: waargenomen bij DVT-T als zeer vaak bij vrouwen < 55 jaar

\*) Deze reacties traden op in andere klinische onderzoeken dan de fase III-onderzoeken bij patiënten die een grote orthopedische operatie aan de onderste ledematen ondergingen, patiënten die werden behandeld voor DVT en preventie van recidief DVT en PE of patiënten die werden behandeld voor de preventie van CVA en systemische embolie

### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

Zeldzame gevallen van overdosering tot maximaal 600 mg zijn gemeld die geen bloedingscomplicaties of andere bijwerkingen tot gevolg hadden. Vanwege gelimiteerde absorptie wordt een plafond-effect zonder verdere stijging van de gemiddelde plasmaconcentratie verwacht bij suprathérapeutische doses van 50 mg rivaroxaban of meer.

Een specifiek antidotum dat de farmacodynamische effecten van rivaroxaban antagoneert is niet beschikbaar.

Gebruik van actieve kool om de absorptie te verminderen kan in geval van overdosering van rivaroxaban worden overwogen.

### Behandeling van een bloeding

Mocht een bloeding complicatie optreden bij een patiënt die rivaroxaban krijgt, dan dient de volgende inname van rivaroxaban te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt, naargelang wat passend wordt geacht. Rivaroxaban heeft een halfwaardetijd van ongeveer 5 tot 13 uur (zie rubriek 5.2). Behandeling dient per patiënt te worden afgestemd op basis van de ernst en locatie van de hemorragie. Gepaste symptomatische behandeling kan naar behoefte worden gegeven, zoals mechanische compressie (bijv. voor ernstige epistaxis), chirurgische hemostase met procedures voor het controleren van bloedingen, suppletie van vocht en hemodynamische ondersteuning, bloedproducten (erythrocytenconcentraat of fresh frozen plasma, afhankelijk van de geassocieerde anemie of coagulopathie) of bloedplaatjes.

Als een bloeding niet onder controle gebracht kan worden door bovengenoemde maatregelen, dient toediening van een specifiek procoagulans-reverterend middel te worden overwogen, zoals protrombinecomplex-concentraat (PCC), geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (APCC) of recombinant-factor VIIa (rFVIIa). Er is echter momenteel zeer weinig klinische ervaring met het gebruik van deze producten bij personen die rivaroxaban krijgen. De aanbeveling is ook gebaseerd op beperkte niet-klinische gegevens. Herdosering van recombinant-factor VIIa moet worden overwogen en getitreerd afhankelijk van de verbetering van de bloeding.

Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de antistollingswerking van rivaroxaban. Er is geen ervaring met antifibrinolytische middelen (tranexaminezuur, aminocapronzuur) bij personen die rivaroxaban krijgen. Er is geen wetenschappelijke grond voor de werkzaamheid van, noch ervaring met het gebruik van systemische hemostatica (desmopressine, aprotinine) 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: Overige antitrombotische middelen, ATC-code: B01AX06

#### 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 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 mensen. De protrombintijd (PT) wordt dosisafhankelijk beïnvloed door rivaroxaban, en heeft een hoge correlatie met de plasmaconcentraties (r-waarde 0,98) wanneer Neoplastin in de bepaling wordt gebruikt. Andere reagentia zullen andere resultaten opleveren. De aflezing van de PT dient in seconden te gebeuren, omdat de INR (*International Normalized Ratio*) alleen is gekalibreerd en gevalideerd voor coumarines en niet kan worden gebruikt voor andere anticoagulantia. Bij patiënten die een grote orthopedische operatie ondergingen, varieerden de 5/95 percentielen voor PT (Neoplastine) 2 - 4 uur na inname van de tablet (d.w.z. op het tijdstip van maximaal effect) van 13 tot 25 s (basiswaarden vóór chirurgie 12 tot 15 s).

De APTT (*activated partial thromboplastin time*) en HepTest worden ook dosisafhankelijk verlengd; deze worden echter niet aanbevolen om het farmacodynamische effect van rivaroxaban te beoordelen. Het is niet nodig om stollingsparameters te bewaken tijdens behandeling met rivaroxaban in de klinische praktijk. Indien echter klinisch geïndiceerd kunnen de rivaroxabanspiegels worden gemeten met gekalibreerde kwantitatieve anti-Factor Xa testen (zie rubriek 5.2).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische programma met rivaroxaban is opgesteld om de werkzaamheid van rivaroxaban aan te tonen voor de preventie van VTE, d.w.z. proximale en distale diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) bij patiënten die een grote orthopedische operatie aan de onderste ledematen ondergaan. Meer dan 9.500 patiënten (7.050 met een totale heupvervanging en 2.531 met een totale knie vervanging) werden onderzocht in gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde klinische fase III-onderzoeken, het RECORD-programma. Rivaroxaban 10 mg eenmaal daags (1 dd) werd niet eerder gegeven dan 6 uur na de operatie en werd vergeleken met enoxaparine 40 mg eenmaal daags, waarmee 12 uur vóór de operatie werd gestart. In alle drie de fase III-onderzoeken (zie tabel 3) reduceerde rivaroxaban significant het totale aantal gevallen van VTE (alle venografisch gedetecteerde of symptomatische DVT's, niet-fatale PE en overlijden) en het aantal gevallen van ernstige VTE (proximale VTE, niet-fatale PE en VTE-gerelateerd overlijden), de vooraf gespecificeerde primaire en belangrijkste secundaire eindpunten voor de werkzaamheid. Bovendien was in alle drie de onderzoeken het aantal gevallen van symptomatische VTE (symptomatische DVT, niet-fatale PE, VTE-gerelateerd overlijden) bij patiënten die werden behandeld met rivaroxaban lager dan bij patiënten die met enoxaparine werden behandeld.

Het belangrijkste eindpunt voor de veiligheid, ernstige bloedingen, was vergelijkbaar in aantal bij patiënten die met rivaroxaban 10 mg en met enoxaparine 40 mg werden behandeld.

**Tabel 3: Resultaten betreffende werkzaamheid en veiligheid uit klinische fase III-onderzoeken**

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

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

### Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xarelto in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten voor de behandeling van trombo-embolieën. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xarelto 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

Rivaroxaban wordt snel geabsorbeerd, waarbij maximale concentraties ( $C_{max}$ ) 2 - 4 uur na het innemen van de tablet worden bereikt. De orale absorptie van rivaroxaban is vrijwel volledig en de orale biologische beschikbaarheid is hoog (80 - 100%) voor de dosis van een tablet van 10 mg, ongeacht de nuchterheids-/voedingsconditie. Inname met voedsel heeft geen effect op de AUC of de  $C_{max}$  van rivaroxaban bij de 10 mg dosis. De rivaroxaban 10 mg tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden.

De farmacokinetiek van rivaroxaban is bij benadering lineair tot aan ongeveer 15 mg eenmaal daags. Bij hogere doses laat rivaroxaban oplossingsgelimiteerde absorptie zien met een verlaagde biologische beschikbaarheid en een verlaagde absorptiesnelheid bij verhoogde dosis. Dit effect is sterker in nuchtere dan in gevoede status. De variabiliteit in de farmacokinetiek van rivaroxaban is gering, waarbij de interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt %) tussen 30% en 40% ligt, met uitzondering van de dag van operatie en de daaropvolgende dag waarbij de variabiliteit in blootstelling hoog is (70 %).

### Distributie

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

### Biotransformatie en eliminatie

Ongeveer 2/3 van de toegediende dosis rivaroxaban ondergaat een metabolische afbraak, waarvan de helft geëlimineerd wordt via de renale en de andere helft via de fecale route. Het resterende 1/3 deel van de toegediende dosis ondergaat directe uitscheiding van de onveranderde verbinding via de urine, hoofdzakelijk via actieve renale secretie.

Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2J2 en CYP-onafhankelijke mechanismen.

Oxidatieve degradatie van de morfolinogroep 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 eliminatie-halfwaardetijd ongeveer 4,5 uur. Na orale toediening wordt de eliminatie gelimiteerd door de absorptiesnelheid. Eliminatie van rivaroxaban uit plasma vindt bij jonge mensen plaats met terminale halfwaardetijden van 5 tot 9 uur en bij ouderen bedragen de terminale halfwaardetijden 11 tot 13 uur.

### Bijzondere populaties

#### *Geslacht*

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

#### *Oudere patiënten*

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

#### *Verschillende gewichtscategorieën*

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

#### *Interetnische verschillen*

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

#### *Leverinsufficiëntie*

Cirrotische patiënten met lichte leverinsufficiëntie (classificatie Child Pugh A) vertoonden slechts kleine veranderingen in de farmacokinetiek van rivaroxaban (gemiddeld een 1,2-voudige stijging van de AUC-waarde voor rivaroxaban), nagenoeg vergelijkbaar met de gematchte controlegroep van gezonde mensen. Bij cirrotische patiënten met matige leverinsufficiëntie (classificatie Child Pugh B) was de gemiddelde AUC-waarde significant 2,3-voudig verhoogd ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Ongebonden AUC was 2,6-voudig verhoogd. Deze patiënten hadden ook een verminderde renale eliminatie, vergelijkbaar met patiënten met matige nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

De remming van de werking van factor Xa was met een factor 2,6 verhoogd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie ten opzichte van gezonde vrijwilligers; de verlenging van de PT werd vergelijkbaar verhoogd met een factor 2,1. Patiënten met matige leverinsufficiëntie waren gevoeliger voor rivaroxaban wat resulteerde in een grotere PK/PD verhouding tussen concentratie en PT.

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

#### *Nierinsufficiëntie*

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

Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is rivaroxaban naar verwachting niet dialyseerbaar.

Gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min. Voorzichtigheid is geboden wanneer Xarelto door patiënten met creatinineklaring 15 - 29 ml/min wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

### Farmacokinetische gegevens bij patiënten

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

#### Relatie farmacokinetiek/farmacodynamiek

De farmacokinetische/farmacodynamische relatie (PK/PD) tussen de plasmaconcentratie van rivaroxaban en een aantal PD eindpunten (factor Xa-remming, PT, APTT, HepTest) is geëvalueerd na toediening van een groot bereik aan doseringen (5 - 30 mg tweemaal daags). De relatie tussen de rivaroxabanconcentratie en factor Xa-activiteit kon het best beschreven worden door een E<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 µg/l). De resultaten van de PK/PD analyses in fase II en III waren overeenkomstig de gegevens die bij gezonde deelnemers werden gevonden. Bij patiënten werden de baseline-factor Xa en PT beïnvloed door de operatie, met als gevolg een verschil in de concentratie-PT helling tussen de dag na de operatie en steady state.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

### **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 reproductietoxiciteit.

De effecten die waargenomen zijn in toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering zijn met name het gevolg van buitensporige farmacodynamische activiteit van rivaroxaban. Bij ratten werden verhoogde IgG en IgA plasmaspiegels gezien bij klinisch relevante blootstellingsniveaus.

Bij ratten werden er geen effecten gezien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat reproductietoxiciteit gerelateerd is aan het farmacologische werkingsmechanisme van rivaroxaban (bijv. bloedingscomplicaties). Embryofoetale toxiciteit (verlies post-implantatie, vertraagde/versnelde ossificatie, hepatische meervoudige lichtgekleurde vlekjes) en een verhoogde incidentie van vaak voorkomende misvormingen alsmede placentale afwijkingen werden geobserveerd bij klinisch relevante plasmaconcentraties. In de pre- en postnatale studie bij ratten werd een verlaagde levensvatbaarheid van de nakomelingen geobserveerd bij doses die toxisch waren voor de moeders.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose

Natriumcroscarmellose

Lactosemonohydraat

Hypromellose

Natriumlaurylsulfaat

Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Macrogol 3350

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakkingen van PP/aluminiumfolie of van PVC/PVDC/aluminiumfolie, in doosjes van 5, 10 of 30 tabletten of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in doosjes van 10x1 of 100x1 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Duitsland

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

EU/1/08/472/001-010

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 september 2008

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

{MM/JJJJ}

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xarelto 15 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg rivaroxaban.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet van 15 mg bevat 25,4 mg lactosemonohydraat, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Rode, ronde, aan beide zijden bolronde tabletten (diameter 6 mm, radius van de bolling 9 mm) met het BAYER-kruis op de ene zijde en "15" en een driehoek op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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 TIA (*transient ischaemic attack*).

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

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

Behandeling met Xarelto 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 Xarelto onmiddellijk alsnog innemen en de volgende dag doorgaan met eenmaal daags innemen zoals aanbevolen. De dosis mag niet op één dag worden verdubbeld om een overgeslagen dosis in te halen.

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

De aanbevolen dosering voor de initiële behandeling van acute DVT of PE bedraagt tweemaal daags 15 mg gedurende de eerste drie weken, gevolgd door eenmaal daags 20 mg gedurende de voortgezette behandeling en de preventie van recidief DVT en PE, zoals in de tabel hieronder is weergegeven.



	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosis
Dag 1 – 21	15 mg tweemaal daags	30 mg
Dag 22 en daarna	20 mg eenmaal daags	20 mg

De duur van de behandeling dient individueel te worden bepaald na zorgvuldige afweging van de voordelen van de behandeling tegen het risico op een bloeding (zie rubriek 4.4). Een korte behandelduur (ten minste 3 maanden) dient te worden gebaseerd op risicofactoren van voorbijgaande aard (bijvoorbeeld een recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) en een langere behandelduur dient te worden gebaseerd op permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE.

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

Als een dosis niet is ingenomen tijdens de behandelfase met eenmaal daagse inname (vanaf dag 22), moet de patiënt Xarelto onmiddellijk alsnog innemen en de volgende dag doorgaan met eenmaal daags innemen zoals aanbevolen. De dosis mag niet op één dag worden verdubbeld om een overgeslagen dosis in te halen.

#### *Overschakelen van vitamine K-antagonisten (VKA) naar Xarelto*

Bij patiënten die worden behandeld voor de preventie van CVA en systemische embolie dient de VKA-behandeling te worden stopgezet en behandeling met Xarelto te worden gestart wanneer de INR-waarde  $\leq 3,0$  is.

Bij patiënten die worden behandeld voor DVT, PE en de preventie van recidieven dient de VKA-behandeling te worden stopgezet en behandeling met Xarelto te worden gestart zodra de INR-waarde  $\leq 2,5$  is.

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

#### *Overschakelen van Xarelto naar vitamine K-antagonisten (VKA)*

Er bestaat een mogelijkheid voor inadequate antistolling tijdens het overschakelen van Xarelto naar VKA. Continue adequate antistolling dient verzekerd te zijn gedurende elke overschakeling op een ander antistollingsmiddel. Denk eraan dat Xarelto kan bijdragen aan een verhoogde INR-waarde.

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

#### *Overschakelen van parenterale antistollingsmiddelen naar Xarelto*

Bij patiënten die tot dat moment een parenteraal antistollingsmiddel kregen, dient 0 tot 2 uur vóór het tijdstip van de volgende geplande toediening van het parenterale geneesmiddel (bijv. LMWH) met Xarelto te worden gestart, of op het moment dat een continu toegediend parenteraal geneesmiddel (bijv. intraveneuze, niet-gefractioneerde heparine) wordt stopgezet.

#### *Overschakelen van Xarelto naar parenterale antistollingsmiddelen*

Geef de eerste dosis parenteraal antistollingsmiddel op het moment dat de volgende dosis Xarelto zou moeten worden ingenomen.

## Speciale populaties

### *Nierinsufficiëntie*

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

Voor patiënten met matige (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) of ernstige (creatinineklaring 15 - 29 ml/min) nierinsufficiëntie 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 is de aanbevolen dosering 20 mg eenmaal daags. Een verlaging van de dosering van 20 mg eenmaal daags naar 15 mg eenmaal daags dient 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).

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

### *Leverinsufficiëntie*

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

### *Oudere patiënten*

Geen doseringsaanpassing (zie rubriek 5.2).

### *Lichaamsgewicht*

Geen doseringsaanpassing (zie rubriek 5.2).

### *Geslacht*

Geen doseringsaanpassing (zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

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

### Wijze van toediening

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

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Klinisch significante actieve bloeding.

Letsel of een conditie met een verhoogd risico op een ernstige bloeding zoals huidige of recente zweervorming in het maagdarmkanaal, 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 enig ander antistollingsmiddel zoals niet-gefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewichtheparines (enoxaparine, dalteparine enz.), heparine derivaten (fondaparinux enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran, apixaban enz.) wordt niet aanbevolen tenzij wordt overgeschakeld naar of van rivaroxaban (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.

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

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

##### Risico op bloedingen

Zoals bij andere antistollingsmiddelen, dienen patiënten die Xarelto gebruiken zorgvuldig gecontroleerd te worden op verschijnselen van een bloeding. Het wordt aanbevolen om bij een verhoogd risico op bloedingen dit met voorzichtigheid te gebruiken. Toediening van Xarelto dient gestaakt te worden als ernstige bloedingen optreden.

In klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvlies (bijvoorbeeld epistaxis, gingivaal, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens een langdurige behandeling met rivaroxaban, in vergelijking met een behandeling met VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van het hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, 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 van hemoglobine of van de bloeddruk moet gezocht worden naar een bloedingslocatie.

Hoewel voor de behandeling met rivaroxaban geen routinematige controle nodig is van de blootstelling, kan het meten van de 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).

##### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) kunnen de plasmaconcentraties van rivaroxaban significant zijn verhoogd (gemiddeld met een factor 1,6), wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Xarelto door patiënten met creatinineklaring 15 - 29 ml/min wordt gebruikt. Het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Xarelto moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die sterke remmers zijn van CYP3A4 (bijvoorbeeld claritromycine, telitromycine), omdat PK-modellering verhoogde concentraties van rivaroxaban bij deze patiënten laat zien.

##### Interactie met andere geneesmiddelen

Het gebruik van Xarelto wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met azol-antimycotica (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) of hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) krijgen. De werkzame bestanddelen van deze middelen zijn sterke remmers van zowel

CYP3A4 als P-glycoproteïne (Pgp) en kunnen daarom de plasmaconcentraties rivaroxaban in klinisch relevante mate verhogen (gemiddeld met een factor 2,6), wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen (zie rubriek 4.5).

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

#### Andere risicofactoren voor bloedingen

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

- aangeboren en verworven bloedingsstoornissen
- ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is
- actieve ulceratieve maagdarmsstoornis
- vasculaire retinopathie
- bronchiëctasie of een voorgeschiedenis van pulmonale bloeding

Het is niet nodig om stollingsparameters te bewaken tijdens behandeling met rivaroxaban in de klinische praktijk. Indien echter klinisch geïndiceerd kunnen de rivaroxabanspiegels worden gemeten met gekalibreerde kwantitatieve anti-Factor Xa testen (zie sectie 5.1 en 5.2).

#### Patiënten met een klepprothese

De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto zijn niet onderzocht bij patiënten met een klepprothese; daarom zijn er geen gegevens die ondersteunen dat Xarelto 20 mg (15 mg bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie) adequate antistolling biedt in deze patiëntenpopulatie. Behandeling met Xarelto wordt voor deze patiënten niet aanbevolen.

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

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

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

Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dient Xarelto minimaal 24 uur vóór de interventie te worden gestopt, indien dit mogelijk is en gebaseerd op het klinische oordeel van de arts. Als de ingreep niet kan worden uitgesteld, dient het verhoogde risico van bloeding te worden afgewogen tegen de urgentie van de interventie.

Xarelto dient zo snel mogelijk na de invasieve ingreep of chirurgische interventie weer te worden gestart, gegeven dat de klinische toestand dit toestaat en adequate hemostase is bereikt (zie rubriek 5.2).

#### Informatie over hulpstoffen

Xarelto bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### CYP3A4- en Pgp-remmers

Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en ketoconazol (400 mg eenmaal daags) of ritonavir (600 mg tweemaal daags) leidde tot een 2,6-voudige / 2,5-voudige verhoging van de gemiddelde AUC-waarde voor rivaroxaban en een 1,7-voudige / 1,6-voudige verhoging van de gemiddelde  $C_{max}$ -waarde voor rivaroxaban, met significante stijgingen van de farmacodynamische effecten, wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Het gebruik van Xarelto wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig een

systemische behandeling met azol-antimycotica, zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol, of hiv-proteaseremmers krijgen. Deze werkzame stoffen zijn sterke remmers van zowel CYP3A4 als Pgp (zie rubriek 4.4).

Werkzame stoffen die slechts één van de eliminatieroutes van rivaroxaban, CYP3A4 of Pgp, sterk remmen, kunnen in mindere mate de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen. Claritromycine (500 mg tweemaal daags), dat wordt gezien als een sterke CYP3A4-remmer en matige Pgp-remmer, leidde bijvoorbeeld tot een 1,5-voudige verhoging van de gemiddelde AUC-waarde van rivaroxaban en een 1,4-voudige verhoging van de  $C_{max}$ -waarde. Deze stijging wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

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. Deze stijging wordt niet beschouwd als klinisch relevant.

Fluconazol (eenmaal daags 400 mg), dat wordt beschouwd als een matig sterke CYP3A4-remmer, leidde tot een 1,4-voudige stijging van de gemiddelde AUC-waarde van rivaroxaban en een 1,3-voudige stijging van de gemiddelde  $C_{max}$ . Deze stijging wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

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

#### Anticoagulantia

Na gecombineerde toediening van enoxaparine (enkelvoudige dosis 40 mg) en rivaroxaban (enkelvoudige dosis 10 mg) werd een additief effect tegen stollingsfactor Xa-activiteit waargenomen, zonder enig extra effect op stollingstests (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/plaatjesaggregatieremmers

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 patiënten werd een relevante verlenging van de bloedingstijd waargenomen die niet samenhangt met de plaatjesaggregatie of met de gehalten van P-selectine of GPIIb/IIIa-receptor.

Zorgvuldigheid is vereist als patiënten gelijktijdig worden behandeld met NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur) en plaatjesaggregatieremmers, omdat het voor deze geneesmiddelen kenmerkend is dat zij het risico op bloedingen verhogen (zie rubriek 4.4).

#### Warfarine

Wanneer patiënten overschakelden van de vitamine K-antagonist warfarine (INR 2,0 tot 3,0) op rivaroxaban (20 mg) of van rivaroxaban (20 mg) op warfarine (INR 2,0 tot 3,0), werd de protrombinetijd/INR (Neoplastine) meer dan additief verhoogd (individuele INR-waarden tot 12 kunnen worden waargenomen), terwijl de effecten op APTT, remming van de activiteit van factor Xa en de endogene trombinepotentiaal additief waren.

Als het wenselijk is om tijdens de overschakelingsperiode de farmacodynamische effecten van rivaroxaban te testen, kunnen de anti-factor Xa-activiteit, PiCT en Heptest worden gebruikt, aangezien deze testen niet worden beïnvloed door warfarine. Op de vierde dag na de laatste dosis warfarine gaven alle testen (met inbegrip van PT, APTT, remming van factor Xa-activiteit en ETP) uitsluitend het effect van rivaroxaban weer.

Als het wenselijk is om tijdens de overschakelingsperiode de farmacodynamische effecten van warfarine te testen, kan de INR worden gemeten bij de  $C_{trough}$ -waarde van rivaroxaban (24 uur na de voorgaande inname van rivaroxaban), aangezien deze test op dat moment minimaal wordt beïnvloed door rivaroxaban.

Er is geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen warfarine en rivaroxaban.

#### CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en de sterke CYP3A4-inductor rifampicine leidde tot een afname van de gemiddelde AUC-waarde voor rivaroxaban met ongeveer 50%, met overeenkomstige afname van de farmacodynamische effecten. Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban met andere sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan ook leiden tot lagere plasmaconcentraties rivaroxaban. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren moet met voorzichtigheid worden gedaan.

#### Andere gelijktijdige behandelingen

Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer rivaroxaban gelijktijdig werd toegediend met midazolam (substraat van CYP3A4), digoxine (substraat van Pgp), atorvastatine (substraat van CYP3A4 en Pgp) of omeprazol (protonpompremmer). Rivaroxaban remt noch induceert belangrijke isovormen van CYP, zoals CYP3A4.

#### Laboratoriumparameters

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

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto zijn niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vanwege de mogelijke reproductietoxiciteit, het inherente risico op bloedingen en de aanwijzingen dat rivaroxaban de placenta passeert, is Xarelto gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vruchtbare vrouwen dienen zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met rivaroxaban.

#### Borstvoeding

De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto zijn niet vastgesteld bij vrouwen die borstvoeding geven. Dieronderzoek duidt erop dat rivaroxaban wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom is Xarelto gecontra-indiceerd in de periode dat een vrouw borstvoeding geeft (zie rubriek 4.3). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Xarelto moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld.

#### Vruchtbaarheid

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

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

Xarelto heeft een kleine 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 elf fase III-onderzoeken waaraan in totaal 32.625 patiënten deelnamen die werden blootgesteld aan rivaroxaban (zie Tabel 1).

**Tabel 1: Aantal onderzochte patiënten, maximale dagelijkse dosis en behandelingsduur in fase III-onderzoeken**

Indicatie	Aantal patiënten*	Maximale 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 veneuze trombo-embolie bij medisch zieke patiënten	3.997	10 mg	39 dagen
Behandeling van DVT, PE en preventie van recidieven	4.556	Dag 1 - 21 30 mg Dag 22 en daarna: 20 mg	21 maanden
Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren	7.750	20 mg	41 maanden
Preventie van cardiovasculair overlijden of myocardinfarct bij patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS)	10.225	Respectievelijk 5 mg of 10 mg samen met óf ASA óf ASA plus clopidogrel of ticlopidine	31 maanden

\*Patiënten blootgesteld aan ten minste één dosis rivaroxaban

In totaal werden bij ongeveer 67% van de patiënten die werden blootgesteld aan ten minste één dosis rivaroxaban bijwerkingen gemeld die tijdens de behandeling optraden. Ongeveer 22% van de patiënten kreeg bijwerkingen waarvan door onderzoekers werd geoordeeld dat ze verband hielden met de behandeling. Van de patiënten die werden behandeld met 10 mg Xarelto en die een heup- of knieervangende operatie ondergingen en bij gehospitaliseerde medisch zieke patiënten, kwamen respectievelijk bij ongeveer 6,8% en 12,6% voorvallen van bloedingen voor en respectievelijk bij ongeveer 5,9% en 2,1% van de patiënten trad anemie op. Van de patiënten die werden behandeld met tweemaal daags 15 mg Xarelto, gevolgd door eenmaal daags 20 mg voor de behandeling van DVT of PE, of met eenmaal daags 20 mg voor de preventie van recidief DVT en PE, kwamen bij ongeveer 27,8% voorvallen van bloedingen voor en bij ongeveer 2,2% van de patiënten trad anemie op. Bij patiënten die werden behandeld voor de preventie van CVA en systemische embolie werden bloedingen van elk type of elke mate van ernst gemeld met een frequentie van 28 per 100 patiëntjaren, en anemie met een frequentie van 2,5 per 100 patiëntjaren. Bij patiënten die werden behandeld voor de preventie van cardiovasculair overlijden en myocardinfarct na een acuut coronair syndroom (ACS) werden bloedingen van elk type of elke mate van ernst gemeld met een frequentie van 22 per 100 patiëntjaren. Anemie werd gemeld met een frequentie van 1,4 per 100 patiëntjaren.

#### Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen die werden gemeld met Xarelto staan per systeem/orgaanklasse (volgens MedDRA) en per frequentie weergegeven in Tabel 2 hieronder.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

soms:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

zelden:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

niet bekend: kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens

**Tabel 2: Alle tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten in fase III-onderzoeken**

Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			
Anemie (incl. betreffende laboratoriumwaarden)	Trombocytemie (incl. verhoogde plaatjestelling) <sup>A</sup>		
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			
	Allergische reactie, allergische dermatitis		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
Duizeligheid, 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>			
Epistaxis, bloed ophoesten			
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>			
Tandvleesbloeding, hemorragie van het maagdarmkanaal (incl. rectale hemorragie), abdominale en gastro-intestinale pijn, dyspepsie, misselijkheid, obstipatie <sup>A</sup> , diarree, braken <sup>A</sup>	Droge mond		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			
	Abnormale leverfunctie	Geelzucht	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			
Pruritus (incl. zeldzame gevallen van gegeneraliseerde pruritus), huiduitslag, ecchymose, cutane en subcutane hemorragie	Urticaria		
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>			
Pijn in de extremiteiten <sup>A</sup>	Hemartrose	Spierhemorragie	Compartiment-syndroom secundair aan een bloeding



Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			
Urogenitale hemorragie (incl. hematurie en menorrhagie <sup>B</sup> , verminderde nierfunctie (incl. verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum) <sup>A</sup>			Nierfalen/ acuut nierfalen secundair aan een bloeding welke kan leiden tot hypoperfusie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
Koorts <sup>A</sup> , perifere oedeem, verminderde algehele kracht en energie (incl. vermoeidheid en asthenie)	Zich onwel voelen (incl. malaise)	Gelokaliseerd oedeem <sup>A</sup>	
<b>Onderzoeken</b>			
Verhoogde transaminases	Verhoogd bilirubine, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed <sup>A</sup> , verhoogd LDH <sup>A</sup> , verhoogd lipase <sup>A</sup> , verhoogd amylase <sup>A</sup> , verhoogde GGT <sup>A</sup>	Verhoogd geconjugeerd bilirubine (al dan niet gepaard gaande met verhoogde ALT-waarden)	
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			
Postprocedurele hemorragie (incl. postoperatieve anemie en wondhemorragie), contusie, wondsecretie <sup>A</sup>		Vasculair pseudoaneurysma <sup>C</sup>	

A: waargenomen bij preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangende operatie ondergaan

B: waargenomen bij behandeling van DVT, PE en preventie van recidieven als zeer vaak bij vrouwen < 55 jaar

C: waargenomen als soms bij preventie van cardiovasculair overlijden en MI bij patiënten na een ACS (na een percutane interventie)

#### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van Xarelto geassocieerd zijn met een verhoogd risico op occulte of duidelijke bloedingen van elk weefsel of orgaan, die kunnen leiden tot posthemorragische anemie. De klachten, symptomen en ernst (inclusief fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en de mate of uitgebreidheid van de bloeding en/of anemie (zie rubriek 4.9 Behandeling van een bloeding). In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijvoorbeeld epistaxis, gingivaal, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens een langdurige behandeling met rivaroxaban, in vergelijking met een behandeling met VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van het hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, 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 'Risico op bloedingen' in rubriek 4.4). Menstruele bloedingen kunnen intensiever

worden en/of langer duren. Bloedingscomplicaties kunnen zich uiten in zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspnoe en onverklaarde shock. In sommige gevallen zijn symptomen van cardiale ischemie zoals angina pectoris als gevolg van anemie waargenomen.

Bekende complicaties als gevolg van een ernstige bloeding, zoals compartimentsyndroom en nierfalen als gevolg van hypoperfusie, zijn gemeld voor Xarelto. Daarom moet bij de beoordeling van de conditie van patiënten die worden behandeld met anticoagulantia altijd de mogelijkheid van een bloeding worden overwogen.

## **4.9 Overdosering**

Zeldzame gevallen van overdosering tot maximaal 600 mg zijn gemeld die geen bloedingscomplicaties of andere bijwerkingen tot gevolg hadden. Vanwege gelimiteerde absorptie wordt een plafond-effect zonder verdere stijging van de gemiddelde plasmaconcentratie verwacht bij supratherapeutische doses van 50 mg rivaroxaban of meer.

Een specifiek antidotum dat de farmacodynamische effecten van rivaroxaban antagoneert is niet beschikbaar.

Gebruik van actieve kool om de absorptie te verminderen kan in geval van overdosering van rivaroxaban worden overwogen.

### Behandeling van een bloeding

Mocht een bloedingcomplicatie optreden bij een patiënt die rivaroxaban krijgt, dan dient de volgende inname van rivaroxaban te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt, naargelang wat passend wordt geacht. Rivaroxaban heeft een halfwaardetijd van ongeveer 5 tot 13 uur (zie rubriek 5.2). Behandeling dient per patiënt te worden afgestemd op basis van de ernst en locatie van de hemorragie. Gepaste symptomatische behandeling kan naar behoefte worden gegeven, zoals mechanische compressie (bijv. voor ernstige epistaxis), chirurgische hemostase met procedures voor het onder controle brengen van bloedingen, suppletie van vocht en hemodynamische ondersteuning, bloedproducten (erythrocytenconcentraat of fresh frozen plasma, afhankelijk van de geassocieerde anemie of coagulopathie) of bloedplaatjes.

Als een bloeding niet onder controle gebracht kan worden door bovengenoemde maatregelen, dient toediening van een specifiek procoagulans-reverterend middel te worden overwogen, zoals protrombinecomplex-concentraat (PCC), geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (APCC) of recombinant-factor VIIa (rFVIIa). Er is echter momenteel zeer weinig klinische ervaring met het gebruik van deze producten bij personen die rivaroxaban krijgen. De aanbeveling is ook gebaseerd op beperkte niet-klinische gegevens. Herdosering van recombinant-factor VIIa moet worden overwogen en getitreerd afhankelijk van de verbetering van de bloeding.

Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de antistollingswerking van rivaroxaban. Er is geen ervaring met antifibrinolytische middelen (tranexaminezuur, aminocapronzuur) bij personen die rivaroxaban krijgen. Er is geen wetenschappelijke grond voor de werkzaamheid van, noch ervaring met het gebruik van systemische hemostatica (desmopressine, aprotinine) 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: Overige antitrombotische middelen, ATC-code: B01AX06

#### 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 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 mensen. De protrombinetijd (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 (*International Normalised Ratio*) alleen is gekalibreerd en gevalideerd voor cumarinen en niet kan worden gebruikt voor andere anticoagulantia.

Bij patiënten die rivaroxaban kregen voor de behandeling van DVT en PE en de preventie van recidieven varieerden de 5/95 percentielen voor PT (Neoplastine) 2 - 4 uur na inname van de tablet (d.w.z. op het tijdstip van maximaal effect) voor tweemaal daags 15 mg rivaroxaban van 17 tot 32 s en voor eenmaal daags 20 mg rivaroxaban van 15 tot 30 s. Voor de dalwaarde (8-16 uur na inname van de tablet) varieerden de 5/95 percentielen voor tweemaal daags 15 mg van 14 tot 24 s en voor eenmaal daags 20 mg (18-30 uur na inname van de tablet) van 13 tot 20 s.

Bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die rivaroxaban kregen voor de preventie van CVA en systemische embolie varieerden de 5/95 percentielen voor PT (Neoplastine) 1 – 4 uur na inname van de tablet (d.w.z. op het moment van maximaal effect) bij de patiënten behandeld met eenmaal daags 20 mg van 14 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.

De APTT (*activated partial thromboplastin time*) en HepTest worden ook dosisafhankelijk verlengd; deze worden echter niet aanbevolen om het farmacodynamische effect van rivaroxaban te beoordelen. Het is niet nodig om stollingsparameters te bewaken tijdens behandeling met rivaroxaban in de klinische praktijk.

Indien echter klinisch geïndiceerd kunnen de rivaroxabanspiegels worden gemeten met gekalibreerde kwantitatieve anti-Factor Xa testen (zie sectie 5.2).

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Het klinische programma met Xarelto is opgezet om de werkzaamheid van Xarelto 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 Xarelto (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 behandelduur was tot 41 maanden.

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

Xarelto was non-inferieur aan warfarine voor het primaire, samengestelde eindpunt van CVA en niet-CZS-systemische embolie. In de populatie per-protocol, on treatment, 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 non-inferioriteit). Bij alle gerandomiseerde patiënten, geanalyseerd op basis van 'intention-to-treat' (ITT), kwamen primaire events 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 non-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 3.

Bij patiënten in de warfarinegroep waren de INR-waarden gemiddeld 55% van de tijd (mediaan 58%; interkwartielafstand 43 tot 71) in de therapeutische range (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 hazard ratio van rivaroxaban versus warfarine 0,74 (95% BI, 0,94 - 1,12)

De incidenties voor de belangrijkste veiligheidsresultaten (ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloeding) waren ongeveer hetzelfde voor beide behandelgroepen (zie Tabel 4).

**Tabel 3: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid uit fase III-onderzoek ROCKET AF**

Onderzoekspopulatie	ITT-analyse van effectiviteit bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren		
Behandeldosering	Xarelto eenmaal daags 20 mg (eenmaal daags 15 mg voor patiënten met matige nierinsufficiëntie) Event rate (100 pat.jr.)	Warfarine getitreerd tot streef-INR- waarde van 2,5 (therapeutisch bereik 2,0 tot 3,0)  Event rate (100 pat.jr.)	Hazard ratio (95% BI) p-waarde voor superioriteit
CVA en niet-CZS- systemische embolie	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
CVA, niet-CZS- systemische embolie en vasculair overlijden	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
CVA, niet-CZS- systemische embolie, vasculair overlijden en MI	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
CVA	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
MI	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

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

Onderzoekspopulatie	Patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren <sup>a</sup>		
Behandeldosering	Xarelto eenmaal daags 20 mg (eenmaal daags 15 mg voor patiënten met matige nierinsufficiëntie)  Event rate (100 pat.jr.)	Warfarine getitreerd tot streef- INR-waarde van 2,5 (therapeutisch bereik 2,0 tot 3,0)  Event rate (100 pat.jr.)	Hazard ratio (95% BI) p-waarde
Ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloeding	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 erythrocytenconcentraat of volbloed*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Niet-ernstige klinisch relevante bloeding	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortaliteit, alle oorzaken	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Veiligheidspopulatie, on treatment

\* Nominaal significant

#### *Behandeling van DVT, PE en preventie van recidief DVT en PE*

Het klinische programma met Xarelto is opgezet om de werkzaamheid van Xarelto bij de initiële en de voortgezette behandeling van acute DVT en PE en bij de preventie van recidieven aan te tonen. Meer dan 9.400 patiënten werden onderzocht in drie gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische fase III-onderzoeken (Einstein DVT, Einstein PE en Einstein Extension) en additioneel werd een vooraf bepaalde gepoolde analyse van de Einstein DVT- en Einstein PE-onderzoeken uitgevoerd. De totale, gecombineerde behandelduur was in alle onderzoeken tot 21 maanden.

In het Einstein DVT-onderzoek werden 3.449 patiënten met acute DVT onderzocht voor de behandeling van DVT en de preventie van recidief DVT en PE (patiënten met symptomatische PE werden van dit onderzoek uitgesloten). De behandelduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden en was afhankelijk van het klinische oordeel van de onderzoeker.

In de eerste 3 weken van de behandeling van acute DVT werd tweemaal daags 15 mg rivaroxaban toegediend. Dit werd gevolgd door eenmaal daags 20 mg rivaroxaban.

In het Einstein PE-onderzoek werden 4.832 patiënten met acuut PE onderzocht voor de behandeling van PE en de preventie van recidief DVT en PE. De behandelduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden en was afhankelijk van het klinisch oordeel van de onderzoeker.

In de eerste 3 weken van de behandeling van acute PE werd tweemaal daags 15 mg rivaroxaban toegediend. Dit werd gevolgd door eenmaal daags 20 mg rivaroxaban.

Bij zowel het Einstein DVT- als het Einstein PE-onderzoek bestond het behandelregime van de comparator 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 therapeutisch 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 behandelduur bedroeg additioneel 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. Xarelto eenmaal daags 20 mg werd vergeleken met placebo.

Alle fase III-onderzoeken 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 DVT-onderzoek (zie Tabel 5) werd aangetoond dat rivaroxaban non-inferieur was aan enoxaparine/VKA op basis van het primaire resultaat voor de werkzaamheid ( $p < 0,0001$  (test voor non-inferioriteit); hazard ratio: 0,680 (0,443 – 1,042),  $p = 0,076$  (test voor superioriteit)). Het vooraf gespecificeerde netto klinische voordeel (primaire resultaat voor de werkzaamheid plus ernstige bloeding) werd gerapporteerd met een hazard ratio van 0,67 ((95% BI: 0,47 – 0,95), nominale p-waarde  $p = 0,027$ ) ten gunste van rivaroxaban. Gemiddeld lagen de INR-waarden 60,3% van de tijd in de therapeutische range tijdens de gemiddelde behandelduur van 189 dagen en 55,4%, 60,1% en 62,8% van de tijd voor de groepen die respectievelijk 3, 6 en 12 maanden behandeling kregen toegewezen. In de enoxaparine/VKA-groep was er geen duidelijke relatie tussen het gemiddelde niveau van de TTR (Time in Target INR Range van 2,0 – 3,0) in centra gegroepeerd in tertielen van gelijke grootte en de incidentie van recidief VTE ( $P=0,932$  voor interactie). In centra in het hoogste tertiel was de hazard ratio van rivaroxaban versus warfarine 0,69 (95% BI: 0,35 – 1,35).

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

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

Onderzoekspopulatie	3.449 patiënten met symptomatische acute diep veneuze trombose	
Behandel dosering en -duur	Xarelto <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
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Ernstige bloeding	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Drie weken rivaroxaban tweemaal daags 15 mg en daarna eenmaal daags 20 mg

b) Ten minste 5 dagen enoxaparine in overlap met VKA, gevolgd door alleen VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferioriteit t.o.v. een vooraf gespecificeerde hazard ratio van 2,0); hazard ratio: 0,680 (0,443 – 1,042),  $p = 0,076$  (superioriteit)

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

De incidenties voor het primaire eindpunt voor veiligheid (ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding) was iets lager in de rivaroxaban behandelgroep (10,3% (249/2412)) dan in de enoxaparine/VKA-behandelgroep (11,4% (274/2405)). De incidenties voor het secundaire eindpunt voor veiligheid (ernstige bloeding) was lager in de rivaroxabangroep (1,1% (26/2412)) dan in de enoxaparine/VKA-groep (2,2% (52/2405)) met een hazard ratio van 0,493 (95% BI: 0,308 – 0,789).

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

Onderzoekspopulatie	4.832 patiënten met symptomatische acute PE	
Behandeldosering en -duur	Xarelto <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%)
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Ernstige bloeding	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Drie weken rivaroxaban tweemaal daags 15 mg en daarna eenmaal daags 20 mg

b) Ten minste 5 dagen enoxaparine in overlap met VKA, gevolgd door alleen VKA

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

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

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

Onderzoekspopulatie	8.281 patiënten met symptomatische acute DVT of PE	
Behandeldosering en -duur	Xarelto <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 recidief VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symptomatische recidief PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symptomatische recidief DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symptomatische PE en DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Ernstige bloeding	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Drie weken rivaroxaban tweemaal daags 15 mg en daarna eenmaal daags 20 mg

b) Ten minste 5 dagen enoxaparine in overlap met VKA, gevolgd door alleen VKA

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

Het vooraf gespecificeerde netto klinische voordeel (primaire resultaat voor de werkzaamheid plus ernstige bloeding) van de gepoolde analyse werd gerapporteerd met een hazard ratio van 0,771 ((95% BI: 0,614 –



0,967), nominale p-waarde  $p = 0,0244$ ).

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

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

Onderzoekspopulatie	1.197 patiënten gingen door met de behandeling en preventie van recidief veneuze trombo-embolie	
Behandeldosering en -duur	Xarelto <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%)
Symptomatische recidief PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Symptomatische recidief DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Ernstige bloeding	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinisch relevante niet-ernstige bloeding	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg

\*  $p < 0,0001$  (superioriteit); hazard ratio: 0,185 (0,087 – 0,393)

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xarelto in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van trombo-embolieën. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xarelto in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van trombo-embolieën. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Rivaroxaban wordt snel geabsorbeerd, waarbij maximale concentraties ( $C_{max}$ ) 2 - 4 uur na het innemen van de tablet worden bereikt.

De orale absorptie van rivaroxaban is vrijwel volledig en de orale biologische beschikbaarheid is hoog (80 - 100%) voor de dosis van een tablet van 10 mg, ongeacht de nuchterheids-/voedingsconditie. Inname met voedsel heeft geen effect op de AUC of de  $C_{max}$  van rivaroxaban bij de 10 mg dosis.

Vanwege een verminderde mate van absorptie werd een orale biologische beschikbaarheid van 66% vastgesteld voor de tablet van 20 mg onder nuchtere omstandigheden. Wanneer Xarelto 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. Xarelto 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 Xarelto 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 verhoogde dosis.

De variabiliteit in de farmacokinetiek van rivaroxaban is matig, waarbij de interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt %) tussen 30% en 40% ligt.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie en eliminatie

Ongeveer 2/3 van de toegediende dosis rivaroxaban ondergaat een metabolische afbraak, waarvan de helft geëlimineerd wordt via de renale en de andere helft via de fecale route. Het resterende 1/3 deel van de toegediende dosis ondergaat directe uitscheiding als onveranderde werkzame verbinding via de urine, hoofdzakelijk via actieve renale secretie.

Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2J2 en CYP-onafhankelijke mechanismen.

Oxidatieve degradatie van de morfolinogroep 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 eliminatie-halfwaardetijd ongeveer 4,5 uur. Na orale toediening wordt de eliminatie gelimiteerd door de absorptiesnelheid. Eliminatie van rivaroxaban uit plasma vindt bij jonge mensen plaats met terminale halfwaardetijden van 5 tot 9 uur en bij ouderen bedragen de terminale halfwaardetijden 11 tot 13 uur.

#### Bijzondere populaties

##### *Geslacht*

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

##### *Oudere patiënten*

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

##### *Verschillende gewichtscategorieën*

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

##### *Interetnische verschillen*

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

##### *Leverinsufficiëntie*

Cirrotische patiënten met lichte leverinsufficiëntie (classificatie Child-Pugh A) vertoonden slechts kleine veranderingen in de farmacokinetiek van rivaroxaban (gemiddeld een 1,2-voudige stijging van de AUC-waarde voor rivaroxaban), nagenoeg vergelijkbaar met de gematchte controlegroep van gezonde mensen. Bij cirrotische patiënten met matige leverinsufficiëntie (classificatie Child-Pugh B) was de gemiddelde AUC-waarde significant 2,3-voudig verhoogd ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Ongebonden AUC was 2,6-voudig verhoogd. Deze patiënten hadden ook een verminderde renale eliminatie, vergelijkbaar met patiënten met matige nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. De remming van de werking van factor Xa was met een factor 2,6 verhoogd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie ten opzichte van gezonde vrijwilligers; de verlenging van de PT werd vergelijkbaar

verhoogd met een factor 2,1. Patiënten met matige leverinsufficiëntie waren gevoeliger voor rivaroxaban wat resulteerde in een grotere PK/PD-verhouding tussen concentratie en PT. Xarelto is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leveraandoening gepaard gaande met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico, waaronder cirrotische patiënten met Child-Pugh B en C (zie rubriek 4.3).

#### *Nierinsufficiëntie*

Er was een stijging van de blootstelling aan rivaroxaban die gecorreleerd is aan de vermindering van de nierfunctie, zoals vastgesteld door bepaling van de creatinineklaring. Bij personen met een lichte (creatinineklaring 50 - 80 ml/min), matige (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) en ernstige (creatinineklaring 15 - 29 ml/min) nierinsufficiëntie, waren de plasmaconcentraties (AUC-waarden) van rivaroxaban verhoogd met respectievelijk een factor 1,4; 1,5 en 1,6. De corresponderende toename van farmacodynamische effecten was meer uitgesproken. Bij personen met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie was de remming van factor Xa-activiteit verhoogd met respectievelijk een factor 1,5; 1,9 en 2,0 vergeleken met gezonde vrijwilligers; verlenging van de PT was vergelijkbaar verhoogd met respectievelijk een factor 1,3; 2,2 en 2,4. Er zijn geen gegevens bij patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min. Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is rivaroxaban naar verwachting niet dialyseerbaar. Gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min. Voorzichtigheid is geboden wanneer Xarelto door patiënten met creatinineklaring 15 – 29 ml/min wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

#### Farmacokinetische gegevens bij patiënten

Bij patiënten die 20 mg rivaroxaban eenmaal daags kregen voor de behandeling van acute diep veneuze 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) µg/l.

#### Relatie farmacokinetiek/farmacodynamiek

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

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn 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 reproductietoxiciteit.

De effecten die waargenomen zijn in toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering zijn met name het gevolg van buitensporige farmacodynamische activiteit van rivaroxaban. Bij ratten werden verhoogde IgG- en IgA-plasmaspiegels gezien bij klinisch relevante blootstellingsniveaus.

Bij ratten werden er geen effecten gezien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat reproductietoxiciteit gerelateerd is aan het farmacologische werkingsmechanisme van rivaroxaban (bijv. bloedingscomplicaties). Embryofoetale toxiciteit (verlies post-implantatie, vertraagde/versnelde ossificatie, hepatische meervoudige lichtgekleurde vlekjes) en een verhoogde incidentie van vaak voorkomende misvormingen alsmede placentale afwijkingen werden geobserveerd bij klinisch relevante plasmaconcentraties. In de pre- en postnatale studie bij ratten werd een verlaagde levensvatbaarheid van de nakomelingen geobserveerd bij doses die toxisch waren voor de moeders.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose  
Natriumcroscarmellose  
Lactosemonohydraat  
Hypromellose  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Macrogol 3350  
Hypromellose  
Titaniumdioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakkingen van PP/aluminiumfolie, in doosjes van 14, 28, 42 of 98 filmomhulde tabletten of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in doosjes van 10 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Duitsland

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

EU/1/08/472/011-016

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 september 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJ}

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xarelto 20 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg rivaroxaban.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet van 20 mg bevat 22,9 mg lactosemonohydraat, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Bruinrode, ronde, aan beide zijden bolronde tabletten (diameter 6 mm, radius van de bolling 9 mm) met het BAYER-kruis op de ene zijde en "20" en een driehoek op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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 TIA (*transient ischaemic attack*).

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

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

Behandeling met Xarelto 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 Xarelto onmiddellijk alsnog innemen en de volgende dag doorgaan met eenmaal daags innemen zoals aanbevolen. De dosis mag niet op één dag worden verdubbeld om een overgeslagen dosis in te halen.

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

De aanbevolen dosering voor de initiële behandeling van acute DVT of PE bedraagt tweemaal daags 15 mg gedurende de eerste drie weken, gevolgd door eenmaal daags 20 mg gedurende de voortgezette behandeling en de preventie van recidief DVT en PE, zoals in de tabel hieronder is weergegeven.

	Doseringsschema	Maximale dagelijkse dosis
Dag 1 - 21	15 mg tweemaal daags	30 mg
Dag 22 en daarna	20 mg eenmaal daags	20 mg

De duur van de behandeling dient individueel te worden bepaald na zorgvuldige afweging van de voordelen van de behandeling tegen het risico op een bloeding (zie rubriek 4.4). Een korte behandelduur (ten minste 3 maanden) dient te worden gebaseerd op risicofactoren van voorbijgaande aard (bijvoorbeeld een recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) en een langere behandelduur dient te worden gebaseerd op permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE.

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

Als een dosis niet is ingenomen tijdens de behandelfase met eenmaal daagse inname (vanaf dag 22), moet de patiënt Xarelto onmiddellijk alsnog innemen en de volgende dag doorgaan met eenmaal daags innemen zoals aanbevolen. De dosis mag niet op één dag worden verdubbeld om een overgeslagen dosis in te halen.

#### *Overschakelen van vitamine K-antagonisten (VKA) naar Xarelto*

Bij patiënten die worden behandeld voor de preventie van CVA en systemische embolie dient de VKA-behandeling te worden stopgezet en behandeling met Xarelto te worden gestart wanneer de INR-waarde  $\leq 3,0$  is.

Bij patiënten die worden behandeld voor DVT, PE en de preventie van recidieven dient de VKA-behandeling te worden stopgezet en behandeling met Xarelto te worden gestart zodra de INR-waarde  $\leq 2,5$  is.

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

#### *Overschakelen van Xarelto naar vitamine K-antagonisten (VKA)*

Er bestaat een mogelijkheid voor inadequate antistolling tijdens het overschakelen van Xarelto naar VKA. Continue adequate antistolling dient verzekerd te zijn gedurende elke overschakeling op een ander antistollingsmiddel. Denk eraan dat Xarelto kan bijdragen aan een verhoogde INR-waarde.

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

#### *Overschakelen van parenterale antistollingsmiddelen naar Xarelto*

Bij patiënten die tot dat moment een parenteraal antistollingsmiddel kregen, dient 0 tot 2 uur vóór het tijdstip van de volgende geplande toediening van het parenterale geneesmiddel (bijv. LMWH) met Xarelto te worden gestart, of op het moment dat een continu toegediend parenteraal geneesmiddel (bijv. intraveneuze, niet-gefractioneerde heparine) wordt stopgezet.

#### *Overschakelen van Xarelto naar parenterale antistollingsmiddelen*

Geef de eerste dosis parenteraal antistollingsmiddel op het moment dat de volgende dosis Xarelto zou moeten worden ingenomen.

## Speciale populaties

### *Nierinsufficiëntie*

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

Voor patiënten met matige (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) of ernstige (creatinineklaring 15 - 29 ml/min) nierinsufficiëntie 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 is de aanbevolen dosering 20 mg eenmaal daags. Een verlaging van de dosering van 20 mg eenmaal daags naar 15 mg eenmaal daags dient 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).

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

### *Leverinsufficiëntie*

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

### *Oudere patiënten*

Geen doseringsaanpassing (zie rubriek 5.2).

### *Lichaamsgewicht*

Geen doseringssaanpassing (zie rubriek 5.2).

### *Geslacht*

Geen doseringsaanpassing (zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

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

### Wijze van toediening

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

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Klinisch significante actieve bloeding.

Letsel of een conditie met een verhoogd risico op een ernstige bloeding zoals huidige of recente zweervorming in het maagdarmkanaal, 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 instraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.

Gelijktijdige behandeling met enig ander antistollingsmiddel zoals niet-gefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewichtheparines (enoxaparine, dalteparine enz.), heparine derivaten (fondaparinux enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran, apixaban enz.) wordt niet aanbevolen tenzij wordt overgeschakeld naar of van rivaroxaban (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.

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

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

##### Risico op bloedingen

Zoals bij andere antistollingsmiddelen, dienen patiënten die Xarelto gebruiken zorgvuldig gecontroleerd te worden op verschijnselen van een bloeding. Het wordt aanbevolen om bij een verhoogd risico op bloedingen dit met voorzichtigheid te gebruiken. Toediening van Xarelto dient gestaakt te worden als ernstige bloedingen optreden.

In klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvlies (bijvoorbeeld epistaxis, gingivaal, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens een langdurige behandeling met rivaroxaban, in vergelijking met een behandeling met VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van het hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, 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 van hemoglobine of van de bloeddruk moet gezocht worden naar een bloedingslocatie.

Hoewel voor de behandeling met rivaroxaban geen routinematige controle nodig is van de blootstelling, kan het meten van de 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).

##### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) kunnen de plasmaconcentraties van rivaroxaban significant zijn verhoogd (gemiddeld met een factor 1,6), wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Xarelto door patiënten met creatinineklaring 15 - 29 ml/min wordt gebruikt. Het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Xarelto moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie die gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen die sterke remmers zijn van CYP3A4 (bijvoorbeeld claritromycine, telitromycine), omdat PK-modellering verhoogde concentraties van rivaroxaban bij deze patiënten laat zien.

##### Interactie met andere geneesmiddelen

Het gebruik van Xarelto wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met azol-antimycotica (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) of hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) krijgen. De werkzame bestanddelen van deze middelen zijn sterke remmers van zowel

CYP3A4 als P-glycoproteïne (Pgp) en kunnen daarom de plasmaconcentraties rivaroxaban in klinisch relevante mate verhogen (gemiddeld met een factor 2,6), wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen (zie rubriek 4.5).

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

#### Andere risicofactoren voor bloedingen

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

- aangeboren en verworven bloedingsstoornissen
- ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is
- actieve ulceratieve maagdarmsstoornis
- vasculaire retinopathie
- bronchiëctasie of een voorgeschiedenis van pulmonale bloeding

Het is niet nodig om stollingsparameters te bewaken tijdens behandeling met rivaroxaban in de klinische praktijk. Indien echter klinisch geïndiceerd kunnen de rivaroxabanspiegels worden gemeten met gekalibreerde kwantitatieve anti-Factor Xa testen (zie sectie 5.1 en 5.2).

#### Patiënten met een klepprothese

De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto zijn niet onderzocht bij patiënten met een klepprothese; daarom zijn er geen gegevens die ondersteunen dat Xarelto 20 mg (15 mg bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie) adequate antistolling biedt in deze patiëntenpopulatie. Behandeling met Xarelto wordt voor deze patiënten niet aanbevolen.

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

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

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

Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dient Xarelto minimaal 24 uur vóór de interventie te worden gestopt, indien dit mogelijk is en gebaseerd op het klinische oordeel van de arts. Als de ingreep niet kan worden uitgesteld, dient het verhoogde risico van bloeding te worden afgewogen tegen de urgentie van de interventie.

Xarelto dient zo snel mogelijk na de invasieve ingreep of chirurgische interventie weer te worden gestart, gegeven dat de klinische toestand dit toestaat en adequate hemostase is bereikt (zie rubriek 5.2).

#### Informatie over hulpstoffen

Xarelto bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### CYP3A4- en Pgp-remmers

Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en ketoconazol (400 mg eenmaal daags ) of ritonavir (600 mg tweemaal daags ) leidde tot een 2,6-voudige / 2,5-voudige verhoging van de gemiddelde AUC-waarde voor rivaroxaban en een 1,7-voudige / 1,6-voudige verhoging van de gemiddelde  $C_{max}$ -waarde voor rivaroxaban, met significante stijgingen van de farmacodynamische effecten, wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Het gebruik van Xarelto wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig een

systemische behandeling met azol-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol of hiv-proteaseremmers krijgen. Deze werkzame stoffen zijn sterke remmers van zowel CYP3A4 als Pgp (zie rubriek 4.4).

Werkzame stoffen die slechts één van de eliminatieroutes van rivaroxaban, CYP3A4 of Pgp, sterk remmen, kunnen in mindere mate de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen. Claritromycine (500 mg tweemaal daags), dat wordt gezien als een sterke CYP3A4-remmer en matige Pgp-remmer, leidde bijvoorbeeld tot een 1,5-voudige verhoging van de gemiddelde AUC-waarde van rivaroxaban en een 1,4-voudige verhoging van de  $C_{max}$ -waarde. Deze stijging wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

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. Deze stijging wordt niet beschouwd als klinisch relevant.

Fluconazol (eenmaal daags 400 mg), dat wordt beschouwd als een matig sterke CYP3A4-remmer, leidde tot een 1,4-voudige stijging van de gemiddelde AUC-waarde van rivaroxaban en een 1,3-voudige stijging van de gemiddelde  $C_{max}$ . Deze stijging wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

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

#### Anticoagulantia

Na gecombineerde toediening van enoxaparine (enkelvoudige dosis 40 mg) en rivaroxaban (enkelvoudige dosis 10 mg) werd een additief effect tegen stollingsfactor Xa-activiteit waargenomen, zonder enig extra effect op stollingstests (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/plaatjesaggregatieremmers

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 patiënten werd een relevante verlenging van de bloedingstijd waargenomen die niet samenhangt met de plaatjesaggregatie of met de gehalten van P-selectine of GPIIb/IIIa-receptor.

Zorgvuldigheid is vereist als patiënten gelijktijdig worden behandeld met NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur) en plaatjesaggregatieremmers, omdat het voor deze geneesmiddelen kenmerkend is dat zij het risico op bloedingen verhogen (zie rubriek 4.4).

#### Warfarine

Wanneer patiënten overschakelden van de vitamine K-antagonist warfarine (INR 2,0 tot 3,0) op rivaroxaban (20 mg) of van rivaroxaban (20 mg) op warfarine (INR 2,0 tot 3,0), werd de protrombinetijd/INR (Neoplastine) meer dan additief verhoogd (individuele INR-waarden tot 12 kunnen worden waargenomen), terwijl de effecten op APTT, remming van de activiteit van factor Xa en de endogene trombinepotentiaal additief waren.

Als het wenselijk is om tijdens de overschakelingsperiode de farmacodynamische effecten van rivaroxaban te testen, kunnen de anti-factor Xa-activiteit, PiCT en Heptest worden gebruikt, aangezien deze testen niet worden beïnvloed door warfarine. Op de vierde dag na de laatste dosis warfarine gaven alle testen (met inbegrip van PT, APTT, remming van factor Xa-activiteit en ETP) uitsluitend het effect van rivaroxaban weer.

Als het wenselijk is om tijdens de overschakelingsperiode de farmacodynamische effecten van warfarine te testen, kan de INR worden gemeten bij de  $C_{trough}$ -waarde van rivaroxaban (24 uur na de voorgaande inname van rivaroxaban), aangezien deze test op dat moment minimaal wordt beïnvloed door rivaroxaban.

Er is geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen warfarine en rivaroxaban.

#### CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en de sterke CYP3A4-inductor rifampicine leidde tot een afname van de gemiddelde AUC-waarde voor rivaroxaban met ongeveer 50%, met overeenkomstige afname van de farmacodynamische effecten. Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban met andere sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan ook leiden tot lagere plasmaconcentraties rivaroxaban. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren moet met voorzichtigheid worden gedaan.

#### Andere gelijktijdige behandelingen

Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer rivaroxaban gelijktijdig werd toegediend met midazolam (substraat van CYP3A4), digoxine (substraat van Pgp), atorvastatine (substraat van CYP3A4 en Pgp) of omeprazol (protonpompremmer). Rivaroxaban remt noch induceert belangrijke isovormen van CYP, zoals CYP3A4.

#### Laboratoriumparameters

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

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto zijn niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vanwege de mogelijke reproductietoxiciteit, het inherente risico op bloedingen en de aanwijzingen dat rivaroxaban de placenta passeert, is Xarelto gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vruchtbare vrouwen dienen zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met rivaroxaban.

#### Borstvoeding

De veiligheid en werkzaamheid van Xarelto zijn niet vastgesteld bij vrouwen die borstvoeding geven. Dieronderzoek duidt erop dat rivaroxaban wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom is Xarelto gecontra-indiceerd in de periode dat een vrouw borstvoeding geeft (zie rubriek 4.3). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Xarelto moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld.

#### Vruchtbaarheid

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

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

Xarelto heeft een kleine 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 elf fase III-onderzoeken waaraan in totaal 32.625 patiënten deelnamen die werden blootgesteld aan rivaroxaban (zie Tabel 1).

**Tabel 1: Aantal onderzochte patiënten, maximale dagelijkse dosis en behandelingsduur in fase III-onderzoeken**

Indicatie	Aantal patiënten*	Maximale 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 veneuze trombo-embolie bij medisch zieke patiënten	3.997	10 mg	39 dagen
Behandeling van DVT, PE en preventie van recidieven	4.556	Dag 1 - 21 30 mg Dag 22 en daarna: 20 mg	21 maanden
Preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren	7.750	20 mg	41 maanden
Preventie van cardiovasculair overlijden of myocardinfarct bij patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS)	10.225	Respectievelijk 5 mg of 10 mg samen met óf ASA óf ASA plus clopidogrel of ticlopidine	31 maanden

\*Patiënten blootgesteld aan ten minste één dosis rivaroxaban

In totaal werden bij ongeveer 67% van de patiënten die werden blootgesteld aan ten minste één dosis rivaroxaban bijwerkingen gemeld die tijdens de behandeling optraden. Ongeveer 22% van de patiënten kreeg bijwerkingen waarvan door onderzoekers werd geoordeeld dat ze verband hielden met de behandeling. Van de patiënten die werden behandeld met 10 mg Xarelto en die een heup- of knieervangende operatie ondergingen en bij gehospitaliseerde medisch zieke patiënten, kwamen respectievelijk bij ongeveer 6,8% en 12,6% voorvallen van bloedingen voor en respectievelijk bij ongeveer 5,9% en 2,1% van de patiënten trad anemie op. Van de patiënten die werden behandeld met tweemaal daags 15 mg Xarelto, gevolgd door eenmaal daags 20 mg voor de behandeling van DVT of PE, of met eenmaal daags 20 mg voor de preventie van recidief DVT en PE, kwamen bij ongeveer 27,8% voorvallen van bloedingen voor en bij ongeveer 2,2% van de patiënten trad anemie op. Bij patiënten die werden behandeld voor de preventie van CVA en systemische embolie werden bloedingen van elk type of elke mate van ernst gemeld met een frequentie van 28 per 100 patiëntjaren, en anemie met een frequentie van 2,5 per 100 patiëntjaren. Bij patiënten die werden behandeld voor de preventie van cardiovasculair overlijden en myocardinfarct na een acuut coronair syndroom (ACS) werden bloedingen van elk type of elke mate van ernst gemeld met een frequentie van 22 per 100 patiëntjaren. Anemie werd gemeld met een frequentie van 1,4 per 100 patiëntjaren.

#### Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen die werden gemeld met Xarelto staan per systeem/orgaanklasse (volgens MedDRA) en per frequentie weergegeven in Tabel 2 hieronder.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

soms:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

zelden:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

niet bekend: kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens

**Tabel 2: Alle tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten in fase III-onderzoeken**

Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			
Anemie (incl. betreffende laboratoriumwaarden)	Trombocytemie (incl. verhoogde plaatjestelling) <sup>A</sup>		
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			
	Allergische reactie, allergische dermatitis		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
Duizeligheid, 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>			
Epistaxis, bloed ophoesten			
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>			
Tandvleesbloeding, hemorragie van het maagdarmkanaal (incl. rectale hemorragie), abdominale en gastro-intestinale pijn, dyspepsie, misselijkheid, obstipatie <sup>A</sup> , diarree, braken <sup>A</sup>	Droge mond		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			
	Abnormale leverfunctie	Geelzucht	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			
Pruritus (incl. zeldzame gevallen van gegeneraliseerde pruritus), huiduitslag, ecchymose, cutane en subcutane hemorragie	Urticaria		
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>			
Pijn in de extremiteiten <sup>A</sup>	Hemartrose	Spierhemorragie	Compartiment-syndroom secundair aan een bloeding

Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			
Urogenitale hemorragie (incl. hematurie en menorrhagie <sup>B</sup> , verminderde nierfunctie (incl. verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum) <sup>A</sup>			Nierfalen/ acuut nierfalen secundair aan een bloeding welke kan leiden tot hypoperfusie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
Koorts <sup>A</sup> , perifere oedeem, verminderde algehele kracht en energie (incl. vermoeidheid en asthenie)	Zich onwel voelen (incl. malaise)	Gelokaliseerd oedeem <sup>A</sup>	
<b>Onderzoeken</b>			
Verhoogde transaminases	Verhoogd bilirubine, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed <sup>A</sup> , verhoogd LDH <sup>A</sup> , verhoogd lipase <sup>A</sup> , verhoogd amylase <sup>A</sup> , verhoogde GGT <sup>A</sup>	Verhoogd geconjugeerd bilirubine (al dan niet gepaard gaande met verhoogde ALT-waarden)	
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			
Postprocedurele hemorragie (incl. postoperatieve anemie en wondhemorragie), contusie, wondsecretie <sup>A</sup>		Vasculair pseudoaneurysma <sup>C</sup>	

A: waargenomen bij preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangende operatie ondergaan

B: waargenomen bij behandeling van DVT, PE en preventie van recidieven als zeer vaak bij vrouwen < 55 jaar

C: waargenomen als soms bij preventie van cardiovasculair overlijden en MI bij patiënten na een ACS (na een percutane interventie)

#### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van Xarelto geassocieerd zijn met een verhoogd risico op occulte of duidelijke bloedingen van elk weefsel of orgaan, die kunnen leiden tot posthemorragische anemie. De klachten, symptomen en ernst (inclusief fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en de mate of uitgebreidheid van de bloeding en/of anemie (zie rubriek 4.9 Behandeling van een bloeding). In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijvoorbeeld epistaxis, gingivaal, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien gedurende een langdurige behandeling met rivaroxaban, in vergelijking met een behandeling met VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van het hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, 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 'Risico op bloedingen' in rubriek 4.4). Menstruele bloedingen kunnen intensiever

worden en/of langer duren. Bloedingscomplicaties kunnen zich uiten in zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspnoe en onverklaarde shock. In sommige gevallen zijn symptomen van cardiale ischemie zoals angina pectoris als gevolg van anemie waargenomen.

Bekende complicaties als gevolg van een ernstige bloeding, zoals compartimentsyndroom en nierfalen als gevolg van hypoperfusie, zijn gemeld voor Xarelto. Daarom moet bij de beoordeling van de conditie van patiënten die worden behandeld met anticoagulantia altijd de mogelijkheid van een bloeding worden overwogen.

#### **4.9 Overdosering**

Zeldzame gevallen van overdosering tot maximaal 600 mg zijn gemeld die geen bloedingscomplicaties of andere bijwerkingen tot gevolg hadden. Vanwege gelimiteerde absorptie wordt een plafond-effect zonder verdere stijging van de gemiddelde plasmaconcentratie verwacht bij supratherapeutische doses van 50 mg rivaroxaban of meer.

Een specifiek antidotum dat de farmacodynamische effecten van rivaroxaban antagoneert is niet beschikbaar.

Gebruik van actieve kool om de absorptie te verminderen kan in geval van overdosering van rivaroxaban worden overwogen.

#### Behandeling van een bloeding

Mocht een bloedingcomplicatie optreden bij een patiënt die rivaroxaban krijgt, dan dient de volgende inname van rivaroxaban te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt, naargelang wat passend wordt geacht. Rivaroxaban heeft een halfwaardetijd van ongeveer 5 tot 13 uur (zie rubriek 5.2). Behandeling dient per patiënt te worden afgestemd op basis van de ernst en locatie van de hemorragie. Gepaste symptomatische behandeling kan naar behoefte worden gegeven, zoals mechanische compressie (bijv. voor ernstige epistaxis), chirurgische hemostase met procedures voor het onder controle brengen van bloedingen, suppletie van vocht en hemodynamische ondersteuning, bloedproducten (erythrocytenconcentraat of fresh frozen plasma, afhankelijk van de geassocieerde anemie of coagulopathie) of bloedplaatjes.

Als een bloeding niet onder controle gebracht kan worden door bovengenoemde maatregelen, dient toediening van een specifiek procoagulans-reverterend middel te worden overwogen, zoals protrombinecomplex-concentraat (PCC), geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (APCC) of recombinant-factor VIIa (r-FVIIa). Er is echter momenteel zeer weinig klinische ervaring met het gebruik van deze producten bij personen die rivaroxaban krijgen. De aanbeveling is ook gebaseerd op beperkte niet-klinische gegevens. Herdosering van recombinant-factor VIIa moet worden overwogen en getitreerd afhankelijk van de verbetering van de bloeding.

Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de antistollingswerking van rivaroxaban. Er is geen ervaring met antifibrinolytische middelen (tranexaminezuur, aminocapronzuur) bij personen die rivaroxaban krijgen. Er is geen wetenschappelijke grond voor de werkzaamheid van, noch ervaring met het gebruik van systemische hemostatica (desmopressine, aprotinine) 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: Overige antitrombotische middelen, ATC-code: B01AX06

#### 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 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 mensen. De protrombinetijd (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 (*International Normalized Ratio*) alleen is gekalibreerd en gevalideerd voor cumarinen en niet kan worden gebruikt voor andere anticoagulantia.

Bij patiënten die rivaroxaban kregen voor de behandeling van DVT en PE en de preventie van recidieven varieerden de 5/95 percentielen voor PT (Neoplastine) 2 - 4 uur na inname van de tablet (d.w.z. op het tijdstip van maximaal effect) voor tweemaal daags 15 mg rivaroxaban van 17 tot 32 s en voor eenmaal daags 20 mg rivaroxaban van 15 tot 30 s. Voor de dalwaarde (8-16 uur na inname van de tablet) varieerden de 5/95 percentielen voor tweemaal daags 15 mg van 14 tot 24 s en voor eenmaal daags 20 mg (18-30 uur na inname van de tablet) van 13 tot 20 s.

Bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die rivaroxaban kregen voor de preventie van CVA en systemische embolie varieerden de 5/95 percentielen voor PT (Neoplastine) 1 – 4 uur na inname van de tablet (d.w.z. op het moment van maximaal effect) bij de patiënten behandeld met eenmaal daags 20 mg van 14 s tot 40 s en bij patiënten met matige nierinsufficiëntie die werden behandeld met eenmaal daags 15 mg van 10 s tot 50 s.

De APTT (*activated partial thromboplastin time*) en HepTest worden ook dosisafhankelijk verlengd; deze worden echter niet aanbevolen om het farmacodynamische effect van rivaroxaban te beoordelen.

Het is niet nodig om stollingsparameters te bewaken tijdens behandeling met rivaroxaban in de klinische praktijk. Indien echter klinisch geïndiceerd kunnen de rivaroxabanspiegels worden gemeten met gekalibreerde kwantitatieve anti-Factor Xa testen (zie sectie 5.2).

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Het klinische programma met Xarelto is opgezet om de werkzaamheid van Xarelto 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 Xarelto (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 behandelduur was tot 41 maanden.

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

Xarelto was non-inferieur aan warfarine voor het primaire, samengestelde eindpunt van CVA en niet-CZS-systemische embolie. In de populatie per-protocol, on treatment, 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 non-inferioriteit). Bij alle gerandomiseerde patiënten, geanalyseerd op basis van 'intention-to-treat' (ITT), kwamen primaire events 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 non-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 3.

Bij patiënten in de warfarinegroep waren de INR-waarden gemiddeld 55% van de tijd (mediaan 58%; interkwartielafstand 43 tot 71) in de therapeutische range (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 hazard ratio van rivaroxaban versus warfarine 0,74 (95% BI, 0,94 – 1,12)

De incidenties voor de belangrijkste veiligheidsresultaten (ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloeding) waren ongeveer hetzelfde voor beide behandelgroepen (zie Tabel 4).

**Tabel 3: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid uit fase III-onderzoek ROCKET AF**

Onderzoekspopulatie	ITT-analyse voor effectiviteit bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren		
Behandeldosering	Xarelto eenmaal daags 20 mg (eenmaal daags 15 mg voor patiënten met matige nierinsufficiëntie) Event rate (100 pat.jr.)	Warfarine getitreerd tot streef-INR- waarde van 2,5 (therapeutisch bereik 2,0 tot 3,0)  Event rate (100 pat.jr.)	Hazard ratio (95% BI) p-waarde voor superioriteit
CVA en niet-CZS- systemische embolie	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
CVA, niet-CZS- systemische embolie en vasculair overlijden	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
CVA, niet-CZS- systemische embolie, vasculair overlijden en MI	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
CVA	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
MI	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

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

Onderzoekspopulatie	Patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren <sup>a</sup>		
Behandeldosering	Xarelto eenmaal daags 20 mg (eenmaal daags 15 mg voor patiënten met matige nierinsufficiëntie)	Warfarine getitreerd tot streef- INR-waarde van 2,5 (therapeutisch bereik 2,0 tot 3,0)	Hazard ratio (95% BI) p-waarde
	Event rate (100 pat.jr.)	Event rate (100 pat.jr.)	
Ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloeding	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 erythrocytenconcentraat of volbloed*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Niet-ernstige klinisch relevante bloeding	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortaliteit, alle oorzaken	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Veiligheidspopulatie, on treatment

\* Nominaal significant

#### *Behandeling van DVT, PE en preventie van recidief DVT en PE*

Het klinische programma met Xarelto is opgezet om de werkzaamheid van Xarelto bij de initiële en de voortgezette behandeling van acute DVT en PE en bij de preventie van recidieven aan te tonen. Meer dan 9.400 patiënten werden onderzocht in drie gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische fase III-onderzoeken (Einstein DVT, Einstein PE en Einstein Extension) en additioneel werd een vooraf bepaalde gepoolde analyse van de Einstein DVT- en Einstein PE-onderzoeken uitgevoerd. De totale, gecombineerde behandelduur was in alle onderzoeken tot 21 maanden.

In het Einstein DVT-onderzoek werden 3.449 patiënten met acute DVT onderzocht voor de behandeling van DVT en de preventie van recidief DVT en PE (patiënten met symptomatische PE werden van dit onderzoek uitgesloten). De behandelduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden en was afhankelijk van het klinische oordeel van de onderzoeker.

In de eerste 3 weken van de behandeling van acute DVT werd tweemaal daags 15 mg rivaroxaban toegediend. Dit werd gevolgd door eenmaal daags 20 mg rivaroxaban.

In het Einstein PE-onderzoek werden 4.832 patiënten met acuut PE onderzocht voor de behandeling van PE en de preventie van recidief DVT en PE. De behandelduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden en was afhankelijk van het klinisch oordeel van de onderzoeker.

In de eerste 3 weken van de behandeling van acute PE werd tweemaal daags 15 mg rivaroxaban toegediend. Dit werd gevolgd door eenmaal daags 20 mg rivaroxaban.

Bij zowel het Einstein DVT- als het Einstein PE-onderzoek bestond het behandelregime van de comparator 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 therapeutisch 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 behandelduur bedroeg additioneel 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. Xarelto eenmaal daags 20 mg werd vergeleken met placebo.

Alle fase III-onderzoeken 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 DVT-onderzoek (zie Tabel 5) werd aangetoond dat rivaroxaban non-inferieur was aan enoxaparine/VKA op basis van het primaire resultaat voor de werkzaamheid ( $p < 0,0001$  (test voor non-inferioriteit); hazard ratio: 0,680 (0,443 – 1,042),  $p = 0,076$  (test voor superioriteit)). Het vooraf gespecificeerde netto klinische voordeel (primaire resultaat voor de werkzaamheid plus ernstige bloeding) werd gerapporteerd met een hazard ratio van 0,67 ((95% BI: 0,47 – 0,95), nominale p-waarde  $p = 0,027$ ) ten gunste van rivaroxaban. Gemiddeld lagen de INR-waarden 60,3% van de tijd in de therapeutische range tijdens de gemiddelde behandelduur van 189 dagen en 55,4%, 60,1% en 62,8% van de tijd voor de groepen die respectievelijk 3, 6 en 12 maanden behandeling kregen toegewezen. In de enoxaparine/VKA-groep was er geen duidelijke relatie tussen het gemiddelde niveau van de TTR (Time in Target INR Range van 2,0 - 3,0) in centra gegroepeerd in tertielen van gelijke grootte en de incidentie van recidief VTE ( $P=0,932$  voor interactie). In centra in het hoogste tertiel was de hazard ratio van rivaroxaban versus warfarine 0,69 (95% BI: 0,35 - 1,35).

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

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

Onderzoekspopulatie	3.449 patiënten met symptomatische acute diep veneuze trombose	
Behandeldosering en -duur	Xarelto <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
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Ernstige bloeding	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Drie weken rivaroxaban tweemaal daags 15 mg en daarna eenmaal daags 20 mg

b) Ten minste 5 dagen enoxaparine in overlap met VKA, gevolgd door alleen VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferioriteit t.o.v. een vooraf gespecificeerde hazard ratio van 2,0); hazard ratio: 0,680 (0,443 – 1,042),  $p = 0,076$  (superioriteit)

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

De incidenties voor het primaire eindpunt voor veiligheid (ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding) was iets lager in de rivaroxabanbehandelgroep (10,3% (249/2412)) dan in de enoxaparine/VKA-behandelgroep (11,4% (274/2405)). De incidenties voor het secundaire eindpunt voor veiligheid (ernstige bloeding) was lager in de rivaroxaban groep (1,1% (26/2412)) dan in de enoxaparine/VKA-groep (2,2% (52/2405)) met een hazard ratio van 0,493 (95% BI: 0,308 – 0,789).

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

Onderzoekspopulatie	4.832 patiënten met symptomatische acute PE	
Behandeldosering en -duur	Xarelto <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%)
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Ernstige bloeding	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Drie weken rivaroxaban tweemaal daags 15 mg en daarna eenmaal daags 20 mg

b) Ten minste 5 dagen enoxaparine in overlap met VKA, gevolgd door alleen VKA

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

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

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

Onderzoekspopulatie	8.281 patiënten met symptomatische acute DVT of PE	
Behandeldosering en -duur	Xarelto <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 recidief VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symptomatische recidief PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symptomatische recidief DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symptomatische PE en DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Ernstige bloeding	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Drie weken rivaroxaban tweemaal daags 15 mg en daarna eenmaal daags 20 mg

b) Ten minste 5 dagen enoxaparine in overlap met VKA, gevolgd door alleen VKA

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

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

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

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

Onderzoekspopulatie	1.197 patiënten gingen door met de behandeling en preventie van recidief veneuze trombo-embolie	
Behandelingsduur en -duur	Xarelto <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%)
Symptomatische recidief PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Symptomatische recidief DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Ernstige bloeding	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinisch relevante niet-ernstige bloeding	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg

\*  $p < 0,0001$  (superioriteit); hazard ratio: 0,185 (0,087 – 0,393)

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xarelto in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van trombo-embolieën. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xarelto in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van trombo-embolieën. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Rivaroxaban wordt snel geabsorbeerd, waarbij maximale concentraties ( $C_{max}$ ) 2 - 4 uur na het innemen van de tablet worden bereikt.

De orale absorptie van rivaroxaban is vrijwel volledig en de orale biologische beschikbaarheid is hoog (80 - 100%) voor de dosis van een tablet van 10 mg, ongeacht de nuchterheids-/voedingsconditie. Inname met voedsel heeft geen effect op de AUC of de  $C_{max}$  van rivaroxaban bij de 10 mg dosis.

Vanwege een verminderde mate van absorptie werd een orale biologische beschikbaarheid van 66% vastgesteld voor de tablet van 20 mg onder nuchtere omstandigheden. Wanneer Xarelto 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. Xarelto 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 Xarelto 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 verhoogde dosis.

De variabiliteit in de farmacokinetiek van rivaroxaban is matig, waarbij de interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt %) tussen 30% en 40% ligt.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie en eliminatie

Ongeveer 2/3 van de toegediende dosis rivaroxaban ondergaat een metabolische afbraak, waarvan de helft geëlimineerd wordt via de renale en de andere helft via de fecale route. Het resterende 1/3 deel van de toegediende dosis ondergaat directe uitscheiding als onveranderde werkzame verbinding via de urine, hoofdzakelijk via actieve renale secretie.

Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2J2 en CYP-onafhankelijke mechanismen.

Oxidatieve degradatie van de morfolinogroep 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 eliminatie-halfwaardetijd ongeveer 4,5 uur. Na orale toediening wordt de eliminatie gelimiteerd door de absorptiesnelheid. Eliminatie van rivaroxaban uit plasma vindt bij jonge mensen plaats met terminale halfwaardetijden van 5 tot 9 uur en bij ouderen bedragen de terminale halfwaardetijden 11 tot 13 uur.

#### Bijzondere populaties

##### *Geslacht*

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

##### *Oudere patiënten*

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

##### *Verschillende gewichtscategorieën*

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

##### *Interetnische verschillen*

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

##### *Leverinsufficiëntie*

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



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

#### *Nierinsufficiëntie*

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

Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is rivaroxaban naar verwachting niet dialyseerbaar.

Gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min. Voorzichtigheid is geboden wanneer Xarelto door patiënten met creatinineklaring 15 – 29 ml/min wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

#### Farmacokinetische gegevens bij patiënten

Bij patiënten die 20 mg rivaroxaban eenmaal daags kregen voor de behandeling van acute diep veneuze 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) µg/l.

#### Relatie farmacokinetiek/farmacodynamiek

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

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn 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 reproductietoxiciteit.

De effecten die waargenomen zijn in toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering zijn met name het gevolg van buitensporige farmacodynamische activiteit van rivaroxaban. Bij ratten werden verhoogde IgG- en IgA-plasmaspiegels gezien bij klinisch relevante blootstellingsniveaus.

Bij ratten werden er geen effecten gezien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat reproductietoxiciteit gerelateerd is aan het farmacologische werkingsmechanisme van rivaroxaban (bijv. bloedingscomplicaties). Embryofoetale toxiciteit (verlies post-implantatie, vertraagde/versnelde ossificatie, hepatische meervoudige lichtgekleurde vlekjes) en een verhoogde incidentie van vaak voorkomende misvormingen alsmede placentale afwijkingen werden geobserveerd bij klinisch relevante plasmaconcentraties. In de pre- en postnatale studie bij ratten werd een verlaagde levensvatbaarheid van de nakomelingen geobserveerd bij doses die toxisch waren voor de moeders.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose

Natriumcroscarmellose

Lactosemonohydraat

Hypromellose

Natriumlaurylsulfaat

Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Macrogol 3350

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakkingen van PP/aluminiumfolie, in doosjes van 14, 28 of 98 filmomhulde tabletten of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in doosjes van 10 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Duitsland

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

EU/1/08/472/017-021

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 september 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJ}

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Duitsland

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italië

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

### Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan, zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau.

### PSUR's

De PSUR-cyclus van het geneesmiddel dient een halfjaarscyclus te volgen totdat het CHMP hierover anders beslist.

- **VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

De vergunninghouder dient een voorlichtingspakket te verstrekken aan alle artsen die naar verwachting Xarelto voorschrijven of gebruiken, voorafgaand aan de introductie van de nieuwe indicatie voor de preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren.

De vergunninghouder dient een voorlichtingspakket te verstrekken aan alle artsen die naar verwachting Xarelto voorschrijven of gebruiken, voorafgaand aan de introductie van de nieuwe indicatie voor de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen.

De vergunninghouder dient ook een patiënteninformatiekaart in alle verpakkingen te verstrekken, waarvan de tekst is opgenomen in Bijlage III.

Dit voorlichtingspakket is bedoeld om het besef over het potentiële risico op bloedingen tijdens de behandeling met rivaroxaban te vergroten en advies te geven hoe met dit risico moet worden omgegaan.

De vergunninghouder moet voorafgaand aan de verspreiding van de informatie voor de voorschrijver in zijn territorium met de nationale bevoegde instantie overeenstemming hebben bereikt over de inhoud en de vorm van het voorlichtingsmateriaal, samen met een communicatieplan.

Het voorlichtingspakket voor de arts dient het volgende te bevatten:

- Samenvatting van de Productkenmerken
- Informatie voor de voorschrijver
- Patiënteninformatiekaart.

De informatie voor de voorschrijver dient de volgende belangrijke veiligheidsinformatie te bevatten:

- Gedetailleerde informatie over populaties met een potentieel hoger bloedingsrisico
- Aanbevelingen voor dosisverlaging bij risicopopulaties
- Richtlijnen betreffende overschakeling van of naar behandeling met rivaroxaban
- De noodzaak van inname van de 15 mg en 20 mg tabletten met voedsel
- Omgaan met overdoseringssituaties
- Het gebruik van stollingstests en de interpretatie hiervan
- Dat alle patiënten dienen te worden voorgelicht over:
  - Klachten en symptomen van bloedingen en wanneer de hulp van een zorgverlener moet worden ingeroepen
  - Het belang van therapietrouw
  - De noodzaak om 15 mg en 20 mg tabletten met voedsel in te nemen
  - De noodzaak om de patiënteninformatiekaart, die in elke verpakking zit, altijd bij zich te hebben
  - De noodzaak om zorgverleners te informeren dat men rivaroxaban gebruikt als men een operatie of invasieve procedure moet ondergaan.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS ALS BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xarelto 10 mg filmomhulde tabletten  
rivaroxaban

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg rivaroxaban.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5 filmomhulde tabletten  
10 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
10x1 filmomhulde tabletten  
100x1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Duitsland

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

EU/1/08/472/001	5 filmomhulde tabletten	(PVC/PVDC/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/002	10 filmomhulde tabletten	(PVC/PVDC/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/003	30 filmomhulde tabletten	(PVC/PVDC/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/004	100 x 1 filmomhulde tabletten	(PVC/PVDC/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/005	5 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/006	10 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/007	30 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/008	100 x 1 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/009	10 x 1 filmomhulde tabletten	(PVC/PVDC/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/010	10 x 1 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xarelto 10 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xarelto 10 mg tabletten  
rivaroxaban

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING VOOR EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING VAN 15 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xarelto 15 mg filmomhulde tabletten  
rivaroxaban

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg rivaroxaban.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
42 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
10x1 filmomhulde tabletten  
100x1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Duitsland

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

EU/1/08/472/011	14 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/012	28 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/013	42 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/014	98 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/015	10 x 1 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/016	100 x filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xarelto 15 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING (10 X 1 TABLETTEN) VAN 15 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xarelto 15 mg tabletten  
rivaroxaban

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING MET 14 TABLETTEN VAN 15 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xarelto 15 mg tabletten  
rivaroxaban

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

ma  
di  
woe  
don  
vrij  
zat  
zon

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING VOOR EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING VAN 20 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xarelto 20 mg filmomhulde tabletten  
rivaroxaban

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg rivaroxaban.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
10x1 filmomhulde tabletten  
100x1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Duitsland

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

EU/1/08/472/017	14 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/018	28 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/019	98 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/020	10 x 1 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)
EU/1/08/472/021	100 x 1 filmomhulde tabletten	(PP/Aluminiumfolie blisterverpakkingen)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xarelto 20 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING (10 X 1 TABLETTEN) VAN 20 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xarelto 20 mg tabletten  
rivaroxaban

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING MET 14 TABLETTEN VAN 20 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xarelto 20 mg tabletten  
rivaroxaban

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

ma  
di  
woe  
don  
vrij  
zat  
zon

Patiënteninformatiekaart  
(Bayer logo)

**Xarelto® 15 mg**  
**Xarelto® 20 mg**

- **Draag dit kaartje altijd bij u.**
- **Toon dit kaartje aan elke arts of tandarts voordat een behandeling plaatsvindt.**

**Ik word behandeld met het antistollingsmiddel Xarelto® (rivaroxaban).**

Naam:

Adres:

Geboortedatum:

Bloedgroep:

Gewicht:

Andere geneesmiddelen / aandoeningen

**Waarschuw bij noodgevallen:**

Naam arts:

Telefoon arts:

Stempel arts:

*Optioneel: ruimte voor nationale informatie bijv. contactgegevens nationale vertegenwoordiger*

**Waarschuw ook:**

Naam:

Telefoonnummer:

Relatie:

**Informatie voor zorgverleners:**

- INR-waarden mogen niet gebruikt worden, omdat ze geen betrouwbare maat zijn voor de antistollingsactiviteit van Xarelto®

**Wat moet ik weten over Xarelto®?**

- Xarelto® verdunt het bloed, wat voorkomt dat u gevaarlijke bloedstolsels krijgt.
- Xarelto® moet precies worden ingenomen zoals voorgeschreven door uw arts. Voor een optimale bescherming tegen bloedstolsels **mag geen enkele dosis worden overgeslagen.**
- Stop niet met het innemen van Xarelto® zonder eerst met uw arts te overleggen, omdat u dan een groter risico op bloedstolsels kunt hebben.
- Neem contact op met uw zorgverlener voordat u andere geneesmiddelen inneemt.
- Informeer uw zorgverleners over het gebruik van Xarelto® voordat u een operatie of een procedure ondergaat waarbij het lichaam wordt binnengegaan.

**Wanneer moet ik mijn zorgverlener raadplegen?**

Bij inname van een bloedverdunner, zoals Xarelto®, is het belangrijk dat u op de hoogte bent van de mogelijke bijwerkingen ervan. Een bloeding is de meest voorkomende bijwerking. Start niet met de inname van Xarelto® als u risico loopt op abnormale bloedingen, zonder dit eerst met uw arts te hebben besproken. Vertel het uw zorgverlener onmiddellijk als u klachten of symptomen van bloedingen hebt, zoals de volgende:

- pijn
- zwelling of ongemak
- hoofdpijn, duizeligheid of zwakte

- ongebruikelijke blauwe plekken, bloedneus, bloeding van tandvles, bloeding van snijwondjes die lang blijven bloeden
- menstruatie of vaginale bloeding die heviger is dan gewoonlijk
- roze of bruine urine, rode of zwarte stoelgang
- bloed ophoesten, of braken van bloed of materiaal dat de kleur heeft van koffiedik

**Hoe moet ik Xarelto® innemen?**

- Voor een optimale bescherming moeten Xarelto® 15 mg en 20 mg tabletten met voedsel worden ingenomen.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker**

### **Xarelto 10 mg filmomhulde tabletten** rivaroxaban

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Xarelto wordt gebruikt om te voorkomen dat er na een heup- of knieervangende operatie bloedstolsels worden gevormd in uw aderen. Uw arts heeft dit geneesmiddel aan u voorgeschreven omdat er na een operatie een verhoogde kans is dat er bij u bloedstolsels worden gevormd.

Xarelto behoort tot de groep van geneesmiddelen tegen trombose. Het werkt door een bloedstollingsfactor (factor Xa) te blokkeren om zo de neiging om bloedstolsels te vormen te verminderen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- **U bent allergisch** voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- **U heeft een ernstige bloeding**
- **U heeft een leverziekte** en daardoor een verhoogde kans op bloedingen
- **U bent zwanger of geeft borstvoeding.**

**Neem Xarelto niet in en vertel het uw arts** wanneer één van deze situaties op u van toepassing is.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

- als u een **verhoogde kans op bloedingen** hebt, wat het geval kan zijn bij:
  - **matige of ernstige nierziekte**
  - **bloedingsziekten**
  - een **zeer hoge bloeddruk**, die niet door geneesmiddelen onder controle gebracht is
  - een **actieve of recente zweer** in uw maag of darmen
  - een **probleem met de bloedvaten achterin uw ogen** (retinopathie)
  - een **recente hersenbloeding** (intracraniale of intracerebrale bloeding)

- **problemen met bloedvaten in de hersenen of het ruggenmerg**
- **een recente hersenoperatie, operatie aan uw wervelkolom of oogoperatie**
- **een longziekte waarbij uw bronchiën verwijd zijn en gevuld met pus (*bronchiëctasie*), of een eerder opgetreden longbloeding.**

Vertel het uw arts voordat u Xarelto inneemt, als één van deze situaties op u van toepassing is. Uw arts zal beoordelen of u een behandeling met Xarelto moet krijgen en of u extra gecontroleerd moet worden.

- Xarelto wordt **niet aanbevolen na een operatie van een gebroken heup.**
- **Als bij uw operatie een katheter wordt gebruikt of een injectie in uw wervelkolom wordt gegeven** (bijv. voor een ruggenprik of pijnbestrijding):
  - is het heel belangrijk dat u vóór en na de injectie of het verwijderen van de katheter Xarelto precies op de tijdstippen inneemt die uw arts u heeft verteld.
  - moet u het uw arts onmiddellijk vertellen als uw benen verdoofd of zwak aanvoelen, of als u darm- of blaasproblemen krijgt wanneer de verdoving (anesthesie) is uitgewerkt, omdat dan directe zorg nodig is.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Xarelto wordt **niet aanbevolen voor personen jonger dan 18 jaar**. Er is onvoldoende informatie over het gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Xarelto nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

- **Als u één van de volgende middelen gebruikt:**
  - bepaalde **geneesmiddelen tegen schimmelinfecties** (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), tenzij deze alleen op de huid worden aangebracht
  - bepaalde **antivirale geneesmiddelen tegen hiv/aids** (bijv. ritonavir)
  - andere geneesmiddelen om **bloedstolling tegen te gaan** (bijv. enoxaparine, clopidogrel of vitamine K-antagonisten zoals warfarine en acenocoumarol)
  - **ontstekingsremmers en pijnstillers** (bijv. naproxen of aspirine)
  - dronedarone, een **geneesmiddel om onregelmatige hartslag te behandelen**

**vertel dit dan aan uw arts** voordat u Xarelto inneemt, omdat deze middelen het effect van Xarelto kunnen versterken. Uw arts zal beoordelen of u een behandeling met Xarelto moet krijgen en of u extra gecontroleerd moet worden. Als uw arts denkt dat u een hoger risico heeft op het krijgen van een maag- of darmzweer, kan hij een preventieve zweerbehandeling geven.
- **Als u één van de volgende middelen gebruikt:**
  - bepaalde **geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie** (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital)
  - **sint-janskruid**, een kruidenmiddel tegen depressie
  - **rifampicine**, een antibioticum

**vertel dit dan aan uw arts** voordat u Xarelto inneemt, omdat deze middelen het effect van Xarelto kunnen verminderen. Uw arts zal beoordelen of u een behandeling met Xarelto moet krijgen en of u extra gecontroleerd moet worden.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Xarelto kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Neem Xarelto niet in **als u zwanger bent of borstvoeding geeft**. Als er een kans bestaat dat u zwanger wordt, moet u een betrouwbaar anticonceptiemiddel gebruiken zolang u Xarelto inneemt. Als u zwanger wordt terwijl u Xarelto gebruikt, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts; hij/zij zal dan besluiten hoe u verder behandeld moet worden.



### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Xarelto kan bijwerkingen zoals duizeligheid of flauwvallen veroorzaken (zie rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen'). Deze bijwerkingen komen vaak voor. Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap als u last heeft van deze symptomen.

### **Xarelto bevat lactose**

Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u Xarelto gebruikt.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel moet u innemen?**

**De gebruikelijke dosering is eenmaal per dag één tablet (10 mg).**

Slik de tablet bij voorkeur door met water.

U kunt Xarelto met of zonder voedsel innemen.

### **Wanneer moet u Xarelto innemen?**

**Neem de eerste tablet 6 - 10 uur na uw operatie in.**

Neem daarna elke dag een tablet in, totdat uw arts u vertelt dat u moet stoppen.

Probeer om de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, dan vergeet u de tablet minder snel.

**Als u een grote heupoperatie hebt ondergaan**, neemt u de tabletten doorgaans gedurende 5 weken in.

**Als u een grote knieoperatie hebt ondergaan**, neemt u de tabletten doorgaans gedurende 2 weken in.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

**Raadpleeg onmiddellijk uw arts** als u te veel Xarelto-tabletten hebt ingenomen. Door te veel Xarelto in te nemen wordt de kans op bloedingen verhoogd.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis vergeten bent, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Neem de volgende tablet op de volgende dag en ga daarna door met het innemen van één tablet per dag, zoals gebruikelijk.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Xarelto zonder eerst met uw arts te overleggen, omdat Xarelto het ontstaan van een ernstige aandoening voorkomt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daar mee te maken.

Net als andere, vergelijkbare geneesmiddelen (*middelen tegen trombose*) kan Xarelto bloedingen veroorzaken die mogelijk levensbedreigend kunnen zijn. Zeer hevige bloedingen kunnen een plotselinge verlaging van de bloeddruk veroorzaken (*shock*). In sommige gevallen merkt u niet veel van de bloeding.

Mogelijke bijwerkingen die een teken kunnen zijn van een bloeding:

**Vertel het direct uw arts**, wanneer u één van de volgende bijwerkingen krijgt:

- **langdurige of zeer hevige bloeding**

- **uitzonderlijke zwakte, vermoeidheid, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn, onverklaarde zwelling, kortademigheid, pijn op de borst of angina pectoris** kunnen verschijnselen zijn van een bloeding. Uw arts kan besluiten om u nauwlettender onder controle te houden of om uw behandeling aan te passen.

### **Globale lijst van mogelijke bijwerkingen:**

**Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- bloeding in de maag of darmen, bloeden van de urinewegen en/of geslachtsorganen (waaronder bloed in de urine en zware menstruatiebloeding), bloedneus, bloedend tandvlees
- bloeding in het oog (waaronder bloeding in het oogwit)
- bloeding in weefsel of een lichaamsholte (bloeduitstorting, blauwe plekken)
- bloeding na een operatie
- slijpelen van bloed of vocht uit een operatiewond
- zwelling van de armen en/of benen
- pijn in de armen en/of benen
- koorts
- verlaging van het aantal rode bloedcellen wat uw huid bleek kan maken en wat zwakte of kortademigheid kan veroorzaken
- maagpijn, spijsverteringsklachten (indigestie), misselijkheid, overgeven, verstopping (obstipatie), diarree
- versnelde hartslag
- lage bloeddruk (symptomen kunnen zijn: zich duizelig voelen of flauwvallen bij het overeind komen)
- verminderde algehele kracht en energie (zwakte, vermoeidheid), hoofdpijn, duizeligheid, flauwvallen
- huiduitslag, jeukende huid
- bij bloedonderzoek kunnen sommige leverenzymwaarden verhoogd zijn.

**Soms** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

- bloeding in de hersenen of binnenin de schedel
- bloeding in een gewricht die pijn en zwelling veroorzaakt
- bloed ophoesten
- bloeding van de huid of onder de huid
- zich onwel voelen
- droge mond
- plaatselijke zwelling
- allergische reacties, waaronder allergische huidreacties
- galbulten
- verminderde functie van de nieren of de lever (mogelijk te zien in tests die door uw arts worden uitgevoerd)
- bij bloedonderzoek kan een verhoogde waarde worden gevonden voor roodbruine galkleurstof (bilirubine), sommige enzymen van de alvleesklier of de lever, of voor het aantal bloedplaatjes.

**Zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers)

- bloeding in een spier
- geelverkleuring van de huid en ogen (*geelzucht*).

**Niet bekend** (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- ophoping van bloed (*hematoom*) na een complicatie bij een ingreep aan het hart, waarbij een katheter wordt ingebracht om een vernauwde kransslagader te behandelen (*pseudoaneurysma*)
- verhoogde druk in been- of armspieren na een bloeding, wat leidt tot pijn, zwelling, veranderd gevoel, gevoelloosheid of verlamming (compartimentsyndroom na een bloeding)
- nierfalen na een ernstige bloeding.

**Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.**

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op elke blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rivaroxaban. Elke tablet bevat 10 mg rivaroxaban.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Kern van de tablet: microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, lactosemonohydraat, hypromellose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat.  
Filmomhulling: macrogol 3350, hypromellose, titaniumdioxide (E171), rood ijzeroxide (E172).

### Hoe ziet Xarelto er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn lichtrood, rond, aan beide zijden bolrond en hebben het BAYER-kruis op de ene zijde en '10' en een driehoek op de andere zijde. Ze worden geleverd in blisterverpakkingen in doosjes met 5, 10 of 30 filmomhulde tabletten of eenheidsblisterverpakkingen in doosjes met 10x1 of 100x1 filmomhulde tablet.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Duitsland

### Fabrikant

Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Duitsland

en

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-24 11 18 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal S.A.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-563000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

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

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

**Xarelto 15 mg filmomhulde tabletten**  
**Xarelto 20 mg filmomhulde tabletten**  
rivaroxaban

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xarelto wordt gebruikt bij volwassenen:

- **om te voorkomen dat er bloedstolsels worden gevormd in uw hersenen (*beroerte*) en andere bloedvaten in uw lichaam** als u een vorm van onregelmatige hartslag hebt die *niet-valvulair atriumfibrilleren* (boezemfibrilleren) wordt genoemd
- om **bloedstolsels** in de aderen van uw benen (*diepveneuze trombose*) en in de bloedvaten van uw longen (*longembolie*) **te behandelen** en om te **voorkomen dat** opnieuw **bloedstolsels** worden gevormd in de bloedvaten van uw benen en/of longen.

Xarelto behoort tot de groep van geneesmiddelen tegen trombose. Het werkt door een bloedstollingsfactor (factor Xa) te blokkeren om zo de neiging om bloedstolsels te vormen te verminderen.

#### 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

##### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- **U heeft een ernstige bloeding**
- **U heeft een ziekte in een lichaamsorgaan waardoor het risico op een ernstige bloeding verhoogd is**
- **U gebruikt geneesmiddelen om bloedstolsels te voorkomen (bijv. warfarine, dabigatran, apixaban of heparine), behalve wanneer uw antistollingsbehandeling verandert of wanneer u een veneuze of arteriele lijn heeft waardoor u heparine krijgt om deze lijn open te houden**
- **U heeft een leverziekte** en daardoor een verhoogde kans op bloedingen
- **U bent zwanger of geeft borstvoeding.**

**Neem Xarelto niet in en vertel het uw arts** wanneer één van deze situaties op u van toepassing is.

### Waarschuwingen en voorzorgen

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- als u een **verhoogde kans op bloedingen** hebt, wat het geval kan zijn bij:
  - **ernstige nierziekte**
  - **als u andere geneesmiddelen gebruikt om bloedstolsels te voorkomen** (bijv. warfarine, dabigatran, apixaban of heparine)
  - **bloedingsziekten**
  - een **zeer hoge bloeddruk**, die niet door geneesmiddelen onder controle gebracht is
  - een **actieve zweer** in uw maag of darmen
  - een **probleem met de bloedvaten achterin uw ogen** (*retinopathie*)
  - 
  - 
  - een **longziekte waarbij uw bronchiën verwijd zijn en gevuld met pus** (*bronchiëctasie*), of een eerder opgetreden longbloeding
- als u een **kunsthartklep** hebt
- als uw dokter vaststelt dat uw **bloeddruk niet stabiel is of wanneer een andere behandeling of een operatie staat gepland om de bloedstolsels uit uw longen te halen**.

Vertel het uw arts voordat u Xarelto inneemt, als één van deze situaties op u van toepassing is. Uw arts zal beoordelen of u een behandeling met Xarelto moet krijgen en of u extra gecontroleerd moet worden.

### Als u een operatie moet ondergaan:

- is het heel belangrijk dat u vóór en na de operatie Xarelto precies op de tijdstippen inneemt die uw arts u heeft verteld.

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Xarelto wordt **niet aanbevolen voor personen jonger dan 18 jaar**. Er is onvoldoende informatie over het gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xarelto nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

- **Als u één van de volgende middelen gebruikt:**
  - bepaalde **geneesmiddelen tegen schimmelinfecties** (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), tenzij deze alleen op de huid worden aangebracht
  - bepaalde **antivirale geneesmiddelen tegen hiv/aids** (bijv. ritonavir)
  - andere geneesmiddelen om **bloedstolling te verminderen** (bijv. enoxaparine, clopidogrel of vitamine K-antagonisten zoals warfarine en acenocoumarol)
  - **ontstekingsremmers en pijnstillers** (bijv. naproxen of aspirine (acetylsalicylzuur))
  - dronedarone, een **geneesmiddel om onregelmatige hartslag te behandelen**

**vertel dit dan aan uw arts** voordat u Xarelto inneemt, omdat deze middelen het effect van Xarelto kunnen versterken. Uw arts zal beoordelen of u een behandeling met Xarelto moet krijgen en of u extra gecontroleerd moet worden.

Als uw arts denkt dat u een hoger risico heeft op het krijgen van een maag- of darmzweer, kan hij een preventieve zweerbehandeling geven.

- **Als u één van de volgende middelen gebruikt:**
  - bepaalde **geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie** (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital)
  - **sint-janskruid**, een kruidenmiddel tegen depressie
  - **rifampicine**, een antibioticum

vertel dit dan aan uw arts voordat u Xarelto inneemt, omdat deze middelen het effect van Xarelto kunnen verminderen. Uw arts zal beoordelen of u een behandeling met Xarelto moet krijgen en of u extra gecontroleerd moet worden.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Neem Xarelto niet in als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Als u zwanger zou kunnen worden, moet u een betrouwbaar anticonceptiemiddel gebruiken zolang u Xarelto inneemt. Als u zwanger wordt terwijl u Xarelto gebruikt, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts; hij/zij zal dan besluiten hoe u verder behandeld moet worden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Xarelto kan bijwerkingen zoals duizeligheid (frequentie: vaak) of flauwvallen (frequentie: soms) veroorzaken (zie rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen'). Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap als u last heeft van deze symptomen.

### **Xarelto bevat lactose**

Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u Xarelto gebruikt.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel moet u innemen?**

- **Om bloedstolsels in hersenen (*beroerte*) en in andere bloedvaten in uw lichaam te voorkomen**  
De gebruikelijke dosering is eenmaal daags één tablet van 20 mg.  
**Als u nierproblemen hebt**, kan de dosering worden verlaagd tot eenmaal daags één tablet van 15 mg.
- **Om bloedstolsels in de aderen van uw benen en om bloedstolsels in de bloedvaten van uw longen te behandelen, en om te voorkomen dat er opnieuw bloedstolsels worden gevormd.**  
De gebruikelijke dosering is in de eerste 3 weken tweemaal daags één tablet van 15 mg. De gebruikelijke dosering voor de behandeling na 3 weken is eenmaal daags één tablet van 20 mg.  
**Als u nierproblemen hebt**, kan uw arts besluiten de dosering voor de behandeling na 3 weken te verlagen tot eenmaal daags één tablet van 15 mg als het risico op een bloeding groter is dan het risico op het krijgen van een nieuw bloedstolsel. Slik de tablet(ten) bij voorkeur door met water.

Neem Xarelto tijdens een maaltijd in.

### **Wanneer moet u Xarelto innemen?**

Neem de tablet(ten) elke dag in, totdat uw arts u vertelt dat u moet stoppen.  
Probeer om de tablet(ten) elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, dan vergeet u de tablet minder snel.  
Uw arts zal beslissen hoe lang u de behandeling moet voortzetten.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

**Raadpleeg onmiddellijk uw arts** als u te veel Xarelto-tabletten hebt ingenomen. Door te veel Xarelto in te nemen wordt de kans op bloedingen verhoogd.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- **Als u eenmaal daags één tablet van 20 mg of één tablet van 15 mg neemt** en u een dosis vergeten bent, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Neem niet meer dan één tablet op een dag om een

vergeten dosis in te halen. Neem de volgende tablet op de volgende dag en ga daarna door met het innemen van één tablet per dag.

- **Als u tweemaal daags één tablet van 15 mg neemt** en een dosis vergeten bent, neem deze dan zodra u eraan denkt. Neem niet meer dan twee tabletten van 15 mg op één dag. Als u een dosis vergeten bent, kunt u twee tabletten van 15 mg tegelijk innemen om in totaal twee tabletten (30 mg) op één dag te krijgen. De volgende dag moet u doorgaan met tweemaal daags één tablet van 15 mg in te nemen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Xarelto zonder eerst met uw arts te overleggen, omdat Xarelto een ernstige aandoening behandelt en voorkomt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Net als andere, vergelijkbare geneesmiddelen (*middelen tegen trombose*) kan Xarelto bloedingen veroorzaken die mogelijk levensbedreigend kunnen zijn. Zeer hevige bloedingen kunnen een plotselinge verlaging van de bloeddruk veroorzaken (*shock*). In sommige gevallen merkt u niet veel van de bloeding.

#### **Mogelijke bijwerkingen die een teken kunnen zijn van een bloeding:**

**Vertel het direct aan uw arts** als u één van de volgende bijwerkingen krijgt:

- **langdurige of zeer hevige bloeding**
- **uitzonderlijke zwakte, vermoeidheid, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn, onverklaarde zwelling, kortademigheid, pijn op de borst of angina pectoris kunnen verschijnselen zijn van een bloeding.**

Uw arts kan besluiten om u nauwlettender onder controle te houden of om uw behandeling aan te passen.

#### **Globale lijst van mogelijke bijwerkingen:**

**Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

- bloeding in de maag of darmen, bloeden van de urinewegen en/of geslachtsorganen (waaronder bloed in de urine en zware menstruatiebloeding), bloedneus, bloedend tandvlees
- bloeding in het oog (waaronder bloeding in het oogwit)
- bloeding in weefsel of een lichaamsholte (bloeduitstorting, blauwe plekken)
- bloed ophoesten
- bloeden van de huid of onderhuidse bloeding
- bloeding na een operatie
- sijpelen van bloed of vocht uit een operatiewond
- zwelling in de armen en/of benen
- pijn in de armen en/of benen
- koorts
- verlaging van het aantal rode bloedcellen wat uw huid bleek kan maken en wat zwakte of kortademigheid kan veroorzaken
- maagpijn, spijsverteringsklachten (indigestie), misselijkheid, overgeven, verstopping (obstipatie), diarree
- lage bloeddruk (symptomen kunnen zijn: zich duizelig voelen of flauwvallen bij het overeind komen)
- verminderde algehele kracht en energie (zwakte, vermoeidheid), hoofdpijn, duizeligheid
- huiduitslag, jeukende huid
- verminderde functie van de nieren (kan blijken uit tests die door uw arts worden gedaan)
- bij bloedonderzoek kunnen sommige leverenzymenwaarden verhoogd zijn.



**Soms** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

- bloeding in de hersenen of binnenin de schedel
- bloeding in een gewricht die pijn en zwelling veroorzaakt
- flauwvallen
- zich onwel voelen
- droge mond
- versnelde hartslag
- allergische reacties, waaronder allergische huidreacties
- galbulten
- verminderde functie van de lever (mogelijk te zien in tests die door uw arts worden uitgevoerd)
- bij bloedonderzoek kan een verhoogde waarde worden gevonden voor roodbruine galkleurstof (bilirubine), sommige enzymen uit de alvleesklier of de lever, of voor het aantal bloedplaatjes.

**Zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers)

- bloeding in een spier
- plaatselijke zwelling
- geelverkleuring van de huid en ogen (*geelzucht*)
- ophoping van bloed (*hematoom*) in de lies als een complicatie van de ingreep aan uw hart waarbij een katheter in een bloedvat in uw been is ingebracht (*pseudoaneurysma*).

**Niet bekend** (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- verhoogde druk in been- of armspieren na een bloeding, wat leidt tot pijn, zwelling, veranderd gevoel, verdoofd gevoel of verlamming (*compartimentsyndroom na een bloeding*)
- nierfalen na een ernstige bloeding.

**Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.**

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op elke blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is rivaroxaban. Elke tablet bevat 15 mg of 20 mg rivaroxaban.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Kern van de tablet: microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, lactosemonohydraat, hypromellose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat.  
Filmomhulling: macrogol 3350, hypromellose, titaniumdioxide (E171), rood ijzeroxide (E172).

**Hoe ziet Xarelto er uit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Xarelto 15 mg filmomhulde tabletten zijn rood, rond, aan beide zijden bolrond en hebben het BAYER-kruis op de ene zijde en '15' en een driehoek op de andere zijde.

Ze worden geleverd in blisterverpakkingen in doosjes met 14, 28, 42 of 98 filmomhulde tabletten of eenheidsdosisblisterverpakkingen in doosjes met 10 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Xarelto 20 mg filmomhulde tabletten zijn bruinrood, rond, aan beide zijden bolrond en hebben het BAYER-kruis op de ene zijde en '20' en een driehoek op de andere zijde.

Ze worden geleverd in blisterverpakkingen in doosjes met 14, 28 of 98 filmomhulde tabletten of eenheidsdosisblisterverpakkingen in doosjes met 10 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Duitsland

**Fabrikant**

Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Duitsland

en

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-24 11 18 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Portugal**

Bayer Portugal S.A  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-563000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM JJJJ}.**

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

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.