## Wat moet ik weten over Rivaroxaban

- Rivaroxaban verdunt het bloed, wat voorkomt dat u gevaarlijke bloedstolsels krijgt.
- Rivaroxaban moet precies worden ingenomen zoals voorgeschreven door uw arts. Voor een optimale bescherming tegen bloedstolsels **mag u geen enkele dosis overslaan.**
- Stop niet met het innemen van Rivaroxaban zonder eerst met uw arts te overleggen omdat u anders een groter risico loopt op het krijgen van bloedstolsels.
- Vertel het uw zorgverlener als u nog andere geneesmiddelen gebruikt, dat kort geleden heeft gedaan of van plan bent te gaan doen, voordat u met Rivaroxaban begint.
- Vertel uw zorgverlener dat u Rivaroxaban gebruikt 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 Rivaroxaban, is het belangrijk dat u op de hoogte bent van de mogelijke bijwerkingen ervan. Een bloeding is de meest voorkomende bijwerking. Een bloeding is de meest voorkomende bijwerking.

Als u weet dat u een risico op bloedingen hebt, start dan niet met de inname van Rivaroxaban zonder dit eerst met uw arts te hebben besproken.
Vertel het uw zorgverlener direct als u klachten of symptomen van bloedingen heeft, zoals de volgende:

- pijn
- zwelling of ongemak
- hoofdpijn, duizeligheid of zwakte
- ongebruikelijke blauwe plekken,
- bloedneus, bloeding van tandvlees,
- snijwondjes die lang blijven bloeden
- menstruatie of vaginale bloeding die heviger is dan gewoonlijk
- bloed in uw urine waardoor die roze of bruin kan zijn, rode of zwarte stoelgang
- bloed ophoesten, of braken van bloed of materiaal dat de kleur heeft van koffiedik.

## Hoe moet ik Rivaroxaban innemen?

- Voor een optimale bescherming moet Rivaroxaban als volgt worden ingenomen:
  - 2,5 mg kan met of zonder voedsel worden ingenomen
  - 10 mg kan met of zonder voedsel worden ingenomen
  - 15 mg moet met voedsel worden ingenomen
  - 20 mg moet met voedsel worden Ingenomen.

Rivaroxaban 2.5 mg ☐
Rivaroxaban 10 mg ☐

Rivaroxaban 15 mg ☐
Rivaroxaban 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 (rivaroxaban)

Naam:

Adres:

Geboortedatum:

Gewicht

Andere geneesmiddelen/aandoeningen:

## Waarschuw bij noodgevallen:

Naam arts:

Telefoon arts:

Stempel arts:

## Waarschuw ook:

Naam:

Telefoon:

Relatie:

## Informatie voor zorgverleners:

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

Local version 12-2022-V.1.1.

Risicominimalisatie-materiaal over de risico's van rivaroxaban voor voorschrijvers

# Informatie betreffende Rivaroxaban voor de voorschrijver

12-2022-V1.1.

## Therapeutische indicaties

De goedgekeurde indicaties voor rivaroxaban zijn preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren, behandeling en secundaire preventie van diep veneuze trombose en/of longembolie bij volwassenen en kinderen, preventie van veneuze trombo-embolie na heup- of knie-vervangende operaties, preventie van atherotrombotische complicaties na een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers of bij coronaire hartziekte of bij symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden met een hoog risico op ischemische voorvallen.


### Samenvatting

Deze brochure 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. Deze brochure bevat informatie over:

- Populaties met een potentieel hoger bloedingsrisico
- Aanbevelingen voor dosisverlaging bij risicopopulaties (met name verminderde nierfunctie)
- 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 stollingstesten 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.


Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van rivaroxaban te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

# Inhoud

PATIËNTENINFORMATIEKAART ..... 4

DOSERINGSAANBEVELINGEN ..... 4

Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren. ..... 4

Patiënten met nierinsufficiëntie ..... 5

Duur van de behandeling ..... 5

Vergeten dosis ..... 5

Patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergaan ..... 5

Patiënten die cardioversie ondergaan ..... 5

Behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen en kinderen ..... 5

Patiënten met nierinsufficiëntie ..... 6

Duur van de behandeling ..... 7

Vergeten dosis ..... 7

Preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen ..... 8

Patiënten met nierinsufficiëntie ..... 8

Duur van de behandeling ..... 8

Gelijktijdige toediening met trombocytenaggregatieremmers ..... 8

Andere waarschuwingen en voorzorgen bij CHZ/PAV patiënten ..... 8

Vergeten dosis ..... 9

Preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een ACS met verhoogde cardiale biomarkers ..... 9

Patiënten met nierinsufficiëntie ..... 9

Duur van de behandeling ..... 9

Gelijktijdige toediening met trombocytenaggregatieremmers ..... 9

Andere waarschuwingen en voorzorgen bij ACS-patiënten ..... 9

Vergeten dosis ..... 10

Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die electief een heup- of knievervangende operatie ondergingen ..... 10

Duur van de behandeling ..... 10

Vergeten dosis ..... 10

ORALE INNAME MET OF ZONDER VOEDSEL ..... 10

PERIOPERATIEVE BEHANDELING ..... 10

SPINALE/EPIDURALE ANESTHESIE OF PUNCTIE ..... 11

OVERSCHAKELEN VAN VITAMINE K-ANTAGONISTEN (VKA) NAAR RIVAROXABAN ..... 12

OVERSCHAKELEN VAN RIVAROXABAN NAAR VKA ..... 12

OVERSCHAKELEN VAN PARENTERALE ANTISTOLLINGSMIDDELEN NAAR RIVAROXABAN ..... 13

OVERSCHAKELEN VAN RIVAROXABAN NAAR PARENTERALE ANTISTOLLINGSMIDDELEN ..... 13

ANDERE CONTRA-INDICATIES ..... 15

OVERDOSERING ..... 15

STOLLINGSTEST ..... 15

## VOORSCHRIJVERSBROCHURE

Deze voorschrijversbrochure geeft aanbevelingen voor het gebruik van rivaroxaban om het risico op bloedingen tijdens de behandeling met rivaroxaban te minimaliseren. De voorschrijversbrochure vervangt de Samenvatting van Productkenmerken (SmPC) niet. Lees voor het voorschrijven de SmPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rivaroxaban-mylan-epar-product-information_nl.pdf

### PATIËNTENINFORMATIEKAART

Elke patiënt die rivaroxaban krijgt voorgeschreven krijgt een patiënteninformatiekaart.

Deze wordt verstrekt met de productverpakking. De mogelijke gevolgen van een behandeling met een antistollingsmiddel moeten uitgelegd worden en de noodzaak van therapietrouw, de symptomen van een bloeding en wanneer medische hulp noodzakelijk is, moeten met de patiënt of verzorger worden besproken.

De patiënteninformatiekaart biedt artsen inclusief tandartsen informatie over het feit dat de patiënt met een antistollingsmiddel wordt behandeld en vermeldt contactgegevens voor noodgevallen. De patiënt moet worden geïnstrueerd om de patiënteninformatiekaart altijd bij zich te hebben en deze aan alle zorgverleners te laten zien.

### DOSERINGSAANBEVELINGEN

#### Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren.

De aanbevolen dosering voor de preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren is eenmaal daags één tablet van 20 mg*

**Voor patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie is de aanbevolen dosering eenmaal daags 15mg.*

*Patiënten met nierinsufficiëntie*

Voor patiënten met matige (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) of ernstige (creatinineklaring 15 - 29 ml/min) nierinsufficiëntie is de aanbevolen dosering eenmaal daags 15 mg. Rivaroxaban moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 - 29 ml/min). Het gebruik van rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min. Bij patiënten met nierinsufficiëntie die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen moet rivaroxaban met voorzichtigheid worden gebruikt.

*Duur van de behandeling*

Behandeling met rivaroxaban dient gedurende lange tijd te worden voortgezet, op voorwaarde dat het voordeel van preventie van CVA en systemische embolie opweegt tegen het potentiële risico op een bloeding.

*Vergeten dosis*

Als een dosis niet is ingenomen, moet de patiënt rivaroxaban 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.

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

Patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergaan moeten een gereduceerde dosis van 15 mg rivaroxaban eenmaal daags (of 10 mg rivaroxaban eenmaal daags voor patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie [creatinine-klaring 30 - 49 ml/min]) boven op een P2Y12-remmer ontvangen. Deze behandeling is aanbevolen gedurende een maximum van 12 maanden bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergaan. Na beëindiging van de behandeling met trombocytenaggregatieremmers, moet de rivaroxaban dosis verhoogd worden naar de standaard dosis voor patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren.

*Patiënten die cardioversie ondergaan*

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

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

Behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen en kinderen

**Volwassenen**

De dosering voor de initiële behandeling bij volwassenen bedraagt tweemaal daags 15 mg gedurende de eerste drie weken. Deze initiële behandeling wordt gevolgd door eenmaal **daags** 20 mg gedurende de voortgezette behandelingsperiode.

Wanneer langere preventie van recidief DVT en PE geïndiceerd is (na voltooiing van een behandeling van ten minste 6 maanden voor DVT of PE), is de aanbevolen dosering eenmaal **daags** 10 mg of eenmaal daags 20 mg afhankelijk van het individuele risico op recidief DVT of PE.

Rivaroxaban 10 mg wordt niet aanbevolen voor de initiële 6 maanden behandeling van DVT of PE.

*Voor patiënten met DVT/PE met matige of ernstige nierinsufficiëntie, de eerste 3 weken 2x daags 15 mg, daarna 20 mg 1x daags (verlaging naar 15 mg alleen als risico op bloedingen hoger is dan risico op recidief DVT/PE).

**Kinderen**

Een behandeling van pediatrische patiënten, van voldragen neonaten tot jonger dan 6 maanden, die na een zwangerschapsduur van ten minste 37 weken geboren zijn, minimaal 2,6 kg wegen en ten minste 10 dagen orale voeding hebben gekregen. , met rivaroxaban suspensie voor oraal gebruik moet worden ingesteld na een initiële parenterale antistollingsbehandeling gedurende ten minste 5 dagen. De dosering wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht.

Een behandeling van pediatrische patiënten van 6 maanden tot jonger dan 18 jaar met rivaroxaban moet worden ingesteld na een initiële parenterale antistollingsbehandeling gedurende ten minste 5 dagen. De dosering wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht.

Voor patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 2,6 kg tot minder dan 30 kg mag uitsluitend de suspensie voor oraal gebruik worden gebruikt. De dosis en frequentie van toediening worden bepaald op basis van het lichaamsgewicht.

Voor patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 30 kg kunnen rivaroxaban- tabletten (15 mg voor kinderen 30-<50 kg, 20 mg voor kinderen ≥50 kg) eenmaal daags worden toegediend. De dosering wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht.

Bij uitgifte van de medicatie aan de patiënt of verzorger dient de zorgverlener (apotheker) de informatie over de voorgeschreven dosering op de verpakking te noteren.
Aanbevolen dosis rivaroxaban voor pediatrische patiënten, van geboorte (minimaal2,6 kg wegend en ten minste 10 dagen orale voeding gekregen hebbend) tot kinderen jonger dan 18 jaar in mg tabletten.

| Farmaceutische vorm | Lichaamsgewicht (kg) | Dosisregime rivaroxaban (1 mg rivaroxaban komt overeen met 1 ml suspensie) | Totale dagelijkse dosis |
|---|---|---|---|
| Tabletten voor orale suspensie | Min | Max | Eenmaal daags |
| | 30 | < 50 | 15mg |
| | ≥ 50 | | 20 mg |

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

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

Is niet aanbevolen omdat de dosering van rivaroxaban niet op betrouwbare wijze kan worden bepaald en niet werd bestudeerd.

*Patiënten met nierinsufficiëntie*

**Volwassenen**

Patiënten met matige (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) of ernstige (creatinineklaring 15 – 29 ml/min) nierinsufficiëntie die behandeld worden voor een acute DVT, acute PE en preventie van recidief DVT en PE 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. Rivaroxaban moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 - 29 ml/min). Het gebruik van rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min. Wanneer de aanbevolen dosering eenmaal daags 10 mg is, hoeft de aanbevolen dosering niet te worden aangepast.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie* die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen moet rivaroxaban met voorzichtigheid worden gebruikt.

**Kinderen**
Kinderen van 1 jaar of ouder met lichte nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid 50 – 80 ml/min/1,73 m2): de dosering hoeft niet te worden aangepast, op basis van gegevens over volwassenen en beperkte gegevens over pediatrische patiënten.

Kinderen van 1 jaar of ouder met matige of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min/1,73 m2): rivaroxaban wordt niet aanbevolen, omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn.

Kinderen jonger dan 1 jaar: de nierfunctie mag uitsluitend met serumcreatinine worden bepaald. Rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 1 jaar met serumcreatinineresultaten boven het 97,5e percentiel, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn.

***** ***met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) voor rivaroxaban 10 mg***

*Duur van de behandeling*
**Volwassenen**
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.

**Kinderen**
**Alle kinderen, behalve kinderen jonger dan 2 jaar met kathetergerelateerde trombose**
Een behandeling kan worden voortgezet gedurende ten minste 3 maanden. Indien klinisch noodzakelijk kan de behandeling tot 12 maanden worden verlengd. De voordelen en risico's van het voorzetten van de therapie na 3 maanden moeten op individuele basis worden beoordeeld, waarbij rekening moet worden gehouden met het risico op recidieftrombose tegenover het potentiële bloedingsrisico.

**Kinderen jonger dan 2 jaar met katheter-gerelateerde trombose**
Een behandeling kan worden voortgezet gedurende ten minste 1 maand. Indien klinisch noodzakelijk kan de behandeling tot 3 maanden worden verlengd. De voordelen en risico's van het voorzetten van de therapie na 1 maand moeten op individuele basis worden beoordeeld, waarbij rekening moet worden gehouden met het risico op recidieftrombose tegenover het potentiële bloedingsrisico.

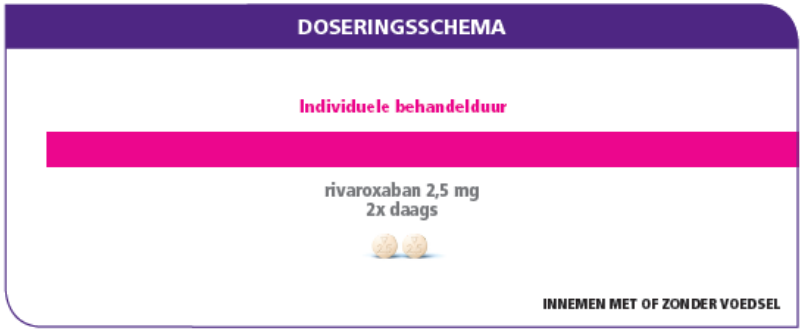
*Vergeten dosis*
**Volwassenen**
- **Behandelingsperiode van tweemaal daags** (tweemaal daags 15 mg tijdens de eerste drie weken): Als een dosis niet is ingenomen, moet de patiënt rivaroxaban onmiddellijk alsnog innemen om te zorgen dat 30 mg rivaroxaban per dag wordt ingenomen. In dit geval mogen twee tabletten van 15 mg tegelijk worden ingenomen. De volgende dag moet doorgegaan worden met de gebruikelijke inname van tweemaal daags 15 mg.
- **Behandelingsperiode van eenmaal daags** (na drie weken): Als een dosis niet is ingenomen, moet de patiënt rivaroxaban onmiddellijk alsnog innemen en de volgende dag doorgaan met het eenmaal daags innemen zoals aanbevolen. De dosis mag niet op één dag worden verdubbeld om een overgeslagen dosis in te halen.

**Kinderen**
- *Eenmaal-daags regime*

Een overgeslagen dosis moet zo snel mogelijk worden ingenomen nadat dit werd opgemerkt, maar dan uitsluitend op dezelfde dag. Als dit niet mogelijk is, moet de patiënt de dosis overslaan en doorgaan met de volgende dosis, zoals voorgeschreven. De patiënt mag niet twee doses innemen om een overgeslagen dosis in te halen.
- *Tweemaal-daags regime*
  Een overgeslagen ochtenddosis moet zo snel mogelijk worden ingenomen nadat dit werd opgemerkt en mag samen met de avonddosis worden ingenomen. Een overgeslagen avonddosis mag uitsluitend dezelfde avond worden ingenomen.
- *Driemaal-daags regime*
  Bij inname driemaal daags moet het driemaal-daagse toedieningsschema met tussenpozen van ongeveer 8 uur gewoon worden hervat bij de volgende geplande dosis zonder de overgeslagen dosis in te halen.

**De volgende dag** moet het kind het gebruikelijke eenmaal-, tweemaal- of driemaal-daagse regime voortzetten.

Preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen




Patiënten die rivaroxaban 2,5 mg tweemaal daags innemen, dienen ook een dagelijkse dosis in te nemen van 75 - 100 mg acetylsalicylzuur (ASA).

Bij patiënten mag de behandeling, na een succesvolle revascularisatieprocedure van het onderste ledemaat (chirurgisch of endovasculair, met inbegrip van hybride procedures) veroorzaakt door symptomatisch PAV, pas worden gestart wanneer hemostase is bereikt (zie ook rubriek 5.1 van de SmPC).

*Patiënten met nierinsufficiëntie*

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min). Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van rivaroxaban door patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 - 29 ml/min). Het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van rivaroxaban door patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) die tegelijkertijd geneesmiddelen toegediend krijgen die het plasma niveau van rivaroxaban verhogen.

*Duur van de behandeling*

De duur van de behandeling dient voor elke individuele patiënt te worden vastgesteld op basis van regelmatige evaluaties, waarbij men rekening moet houden met het risico van trombotische voorvallen tegenover de risico's van een bloeding.

*Gelijktijdige toediening met trombocytenaggregatieremmers*

Bij patiënten met een acuut trombotisch voorval of een vasculaire ingreep die een duale behandeling met trombocytenaggregatieremmers nodig hebben, dient de voortzetting van rivaroxaban 2,5 mg tweemaal daags te worden geëvalueerd afhankelijk van het type voorval of ingreep en het regime van de trombocytenaggregatieremmer.

*Andere waarschuwingen en voorzorgen bij CHZ/PAV patiënten*

Bij patiënten met CHZ/PAV met een hoog risico op ischemische voorvallen zijn de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban 2,5 mg tweemaal daags onderzocht in combinatie met ASA.

Bij patiënten na een recente revascularisatieprocedure van het onderste ledemaat als gevolg van symptomatisch PAV zijn de werkzaamheid en veiligheid van tweemaal daags rivaroxaban
2,5 mg onderzocht in combinatie met de trombocytenaggregatieremmer ASA alleen of ASA plus kortstondig gebruik van clopidogrel. Indien nodig moet duale behandeling met trombocytenaggregatieremmers met clopidogrel kortstondig zijn; langdurige duale behandeling met trombocytenaggregatieremmers moet worden vermeden.
Patiënten mochten, na een recente, succesvolle revascularisatieprocedure van het onderste ledemaat (chirurgisch of endovasculair, met inbegrip van hybride procedures) als gevolg van symptomatisch PAV, aanvullend een standaarddosis clopidogrel eenmaal daags krijgen gedurende maximaal 6 maanden. (zie ook rubriek 5.1 van de SmPC).

Behandeling in combinatie met andere trombocytenaggregatieremmers, zoals prasugrel of
ticagrelor, is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdige behandeling van CHZ/PAV met rivaroxaban 2,5 mg tweemaal daags en ASA is gecontra-indiceerd bij patiënten met eerdere hemorragische of lacunaire beroerte, of een beroerte in de voorafgaande maand. Behandeling met

rivaroxaban 2,5 mg moet worden vermeden bij patiënten die eerder een cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischaemic attack (TIA) hebben gehad.

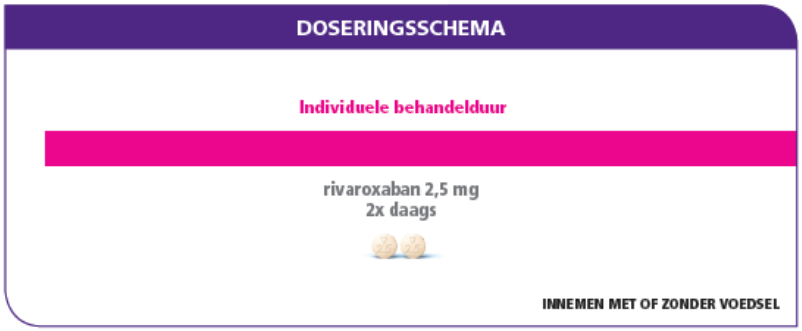
Rivaroxaban dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij CHZ/PAV-patiënten:

- ≥ 75 jaar oud indien gelijktijdig gegeven met ASA. De baten-risicoverhouding van debehandeling dient regelmatig per patiënt te worden beoordeeld;
- met een lager lichaamsgewicht (< 60 kg)
- CHZ-patiënten met ernstig symptomatisch hartfalen. Onderzoeksgegevens wijzen erop datdergelijke patiënten mogelijk minder baat hebben bij behandeling met rivaroxaban (zierubriek 5.1 van de SmPC voor verdere uitleg).

*Vergeten dosis*

Als een dosis niet is ingenomen, moet de patiënt op het volgende geplande tijdstip doorgaan met het innemen van de reguliere rivaroxaban 2,5 mg dosis zoals aanbevolen. De dosis mag niet op één dag worden verdubbeld om een overgeslagen dosis in te halen.

Preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een ACS met verhoogde cardiale biomarkers




Patiënten dienen naast rivaroxaban 2,5 mg ook een dagelijkse dosis van 75 - 100 mg ASA, of een dagelijkse dosis 75 - 100 mg ASA in aanvulling op ofwel een dagelijkse dosis van 75 mg clopidogrel ofwel een standaard dagelijkse dosis ticlopidine, in te nemen.

De aanbevolen dosering van rivaroxaban bedraagt tweemaal daags 2,5 mg, zo snel mogelijk te starten na stabilisatie van het ACS-voorval; op zijn vroegst 24 uur na opname in het ziekenhuis en op het moment dat parenterale antistollingstherapie normaal zou worden gestopt.

*Patiënten met nierinsufficiëntie*

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min). Rivaroxaban dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 - 29 ml/min) en wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen moet rivaroxaban met voorzichtigheid worden gebruikt.

*Duur van de behandeling*

Bij iedere patiënt moet de behandeling regelmatig geëvalueerd worden, waarbij het risico van ischemische bijwerkingen tegen de bloedingskans moet worden afgewogen. Verlenging van de behandeling na 12 maanden moet per patiënt bepaald worden, omdat de ervaring met behandelingen tot 24 maanden beperkt is.

*Gelijktijdige toediening met trombocytenaggregatieremmers*

Bij patiënten met een acuut trombotisch voorval of een vasculaire ingreep die een duale behandeling met trombocytenaggregatieremmers nodig hebben, dient de voortzetting van rivaroxaban 2,5 mg tweemaal daags te worden geëvalueerd afhankelijk van het type voorval of ingreep en het regime van de trombocytenaggregatieremmer.

*Andere waarschuwingen en voorzorgen bij ACS-patiënten*

Bij recente ACS- patiënten zijn de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban 2,5 mg tweemaal daags onderzocht in combinatie met de trombocytenaggregatieremmers ASA alleen of ASA plus clopidogrel/ticlopidine.

Behandeling in combinatie met andere trombocytenaggregatieremmers, zoals prasugrel of
ticagrelor, is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen

Rivaroxaban gelijktijdig toegediend met ASA of met ASA plus clopidogrel of ticlopidine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ACS-patiënten:

- 75 jaar oud. De baten-risicoverhouding van de behandeling dient regelmatig per patiënt te worden beoordeeld;
- met een lager lichaamsgewicht (< 60 kg).

Gelijktijdige behandeling van ACS met trombocytenaggregatieremming is gecontra-indiceerd bij patiënten die eerder een cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischaemic attack (TIA) hebben gehad.

*Vergeten dosis*

Als een dosis niet is ingenomen, moet de patiënt op het volgende geplande tijdstip doorgaan met het innemen van de reguliere rivaroxaban 2,5 mg dosis zoals aanbevolen. De dosis mag niet op één dag worden verdubbeld om een overgeslagen dosis in te halen.

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

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.

*Duur van de behandeling*

De duur van de behandeling is afhankelijk van de kans van de patiënt op veneuze tromboembolie, 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.

*Vergeten dosis*

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

## ORALE INNAME MET OF ZONDER VOEDSEL

Rivaroxaban tabletten van 2,5 mg en 10 mg kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Rivaroxaban tabletten van 15 mg en 20 mg moeten met voedsel worden ingenomen. De inname van deze doses tegelijkertijd met voedsel ondersteunt de vereiste absorptie van het geneesmiddel en garandeert daardoor een hoge orale biologische beschikbaarheid.

**Volwassenen**

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

De vermalen rivaroxaban tablet mag ook via een maagsonde worden toegediend, nadat is vastgesteld dat de sonde correct in de maag is geplaatst. De vermalen tablet dient in een kleine hoeveelheid water via een maagsonde te worden toegediend, waarna deze met water dient te worden gespoeld. Na de toediening van de vermalen rivaroxaban 15 mg of 20 mg filmomhulde tabletten dient de dosis onmiddellijk te worden gevolgd door sondevoeding.

**Kinderen**

Voor kinderen met een gewicht ≥ 30 kg die niet in staat zijn om de hele tabletten door te slikken, moet rivaroxaban granulaat voor orale suspensie worden gebruikt. Als de orale suspensie niet onmiddellijk beschikbaar is en er zijn doses van 15 mg of 20 mg rivaroxaban voorgeschreven, dan kunnen deze worden gegeven door de tablet van 15 mg of 20 mg vlak vóór gebruik te vermalen en te mengen met water of zacht voedsel zoals appelmoes, en oraal toe te dienen.

De orale suspensie en de vermalen tablet mag ook via een neus-maagsonde of maagsonde worden toegediend nadat is vastgesteld dat de sonde correct in de maag is geplaatst.
Toediening van rivaroxaban distaal van de maag moet worden vermeden.

### PERIOPERATIEVE BEHANDELING

Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dan dienen indien dit mogelijk is en gebaseerd op het klinische oordeel van de arts:

- rivaroxaban 10/15/20 mg tabletten minimaal 24 uur vóór de interventie te worden gestopt.
- rivaroxaban 2,5 mg minimaal 12 uur vóór de interventie te worden gestopt.

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

Rivaroxaban dient zo snel mogelijk na de invasieve ingreep of chirurgische interventie weer te worden gestart, op voorwaarde dat de klinische toestand dit toestaat en adequate hemostase is bereikt.

### SPINALE/EPIDURALE ANESTHESIE OF PUNCTIE

Wanneer neuraxiale anesthesie (spinale/epidurale anesthesie) of een spinale/epidurale punctie wordt uitgevoerd, lopen patiënten die behandeld worden met antitrombotische middelen ter preventie van trombo-embolische complicaties risico op het ontwikkelen van een epiduraal of spinaal hematoom dat kan leiden tot langdurige of permanente verlamming. Het risico hierop kan verhoogd zijn door postoperatief gebruik van epidurale verblijfskatheters of gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden. Het risico kan ook verhoogd zijn door een traumatische of herhaaldelijke epidurale of spinale punctie. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van neurologische stoornissen (bv. gevoelloosheid of verzwakking van de benen, darm- of blaasdisfunctie). Als neurologische aantasting wordt opgemerkt, is een snelle diagnose en behandeling nodig. Voorafgaand aan neuraxiale interventie moet de arts de potentiële baten en de risico's afwegen bij patiënten die behandeld worden met antistollingsmiddelen of behandeld gaan worden met antistollingsmiddelen voor tromboprofylaxe.

**Indicatie-specifieke aanbevelingen:**

- **Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met nonvalvulair atriumfibrilleren**
- **Behandeling van DVT en PE en preventie van recidief DVT en PE bij volwassen patiënten**
- **Behandeling van VTE en preventie van recidief VTE bij kinderen**

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van 15 mg en 20 mg rivaroxaban tabletten bij volwassenen en kinderen in deze situaties. Om het potentiële risico op bloedingen te verminderen bij gelijktijdig gebruik van rivaroxaban en neuraxiale (spinale/epidurale) anesthesie of een spinale punctie, dient rekening te worden gehouden met het farmacokinetische profiel van rivaroxaban. Het plaatsen of verwijderen van een epidurale katheter of een lumbale punctie kan het beste worden uitgevoerd als het anticoagulerende effect van rivaroxaban als laag wordt ingeschat. De bepaling van het juiste moment waarop het anticoagulerende effect in de individuele patiënt laag genoeg is, is echter niet bekend en dient te worden afgewogen tegen de urgentie van de diagnostische procedure.

Gebaseerd op de algemene farmacokinetische karakteristieken moet tenminste 2x de halfwaardetijd, dus ten minste 18 uur voor jongvolwassen patiënten en 26 uur voor ouderen worden gewacht na de laatste toediening van rivaroxaban met het verwijderen van een epidurale katheter (zie rubriek 5.2 van de SmPC). Na het verwijderen van de katheter moet ten minste 6 uur zijn verstreken voordat de volgende dosis rivaroxaban mag worden toegediend. Bij een traumatische punctie moet het toedienen van rivaroxaban 24 uur worden uitgesteld

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het moment van plaatsing of verwijdering van een neuraxiale katheter bij kinderen tijdens behandeling met rivaroxaban. In zulke gevallen moet behandeling met rivaroxaban worden gestaakt en moet een kortwerkend parenteraal antistollingsmiddel worden overwogen.

**Preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangende operatie ondergaan**

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

Het plaatsen of verwijderen van een epidurale katheter of een lumbale punctie kan het beste worden uitgevoerd als het anticoagulerende effect van rivaroxaban als laag wordt ingeschat (zie rubriek 5.2 van de SmPC).

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

- **Preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met CHZ of PAV met een hoog risico op ischemische**

**voorvallen.**

- **Preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een ACS met verhoogde cardiale biomarkers.**

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van 2,5 mg rivaroxaban tegelijkertijd toegediend met thrombocytenaggregatieremmers in deze situaties. Antitrombocytentherapie moet worden gestopt zoals aanbevolen in de productinformatie van de fabrikant.

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

Het plaatsen of verwijderen van een epidurale katheter of een lumbale punctie kan het beste worden uitgevoerd als het anticoagulerende effect van rivaroxaban als laag wordt ingeschat (zie rubriek 5.2 van de SmPC). De bepaling van het juiste moment waarop het anticoagulerende effect in de individuele patiënt laag genoeg is, is echter niet bekend.

## OVERSCHAKELEN VAN VITAMINE K-ANTAGONISTEN (VKA) NAAR RIVAROXABAN

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

Bij patiënten die worden behandeld voor **DVT, PE en de preventie van recidief DVT en PE** dient de VKA-behandeling te worden stopgezet en de behandeling met rivaroxaban te wordengestart wanneer de **INR-waarde ≤ 2,5** is.

*Zie doseringsaanbevelingen voor de vereiste dagelijkse dosis

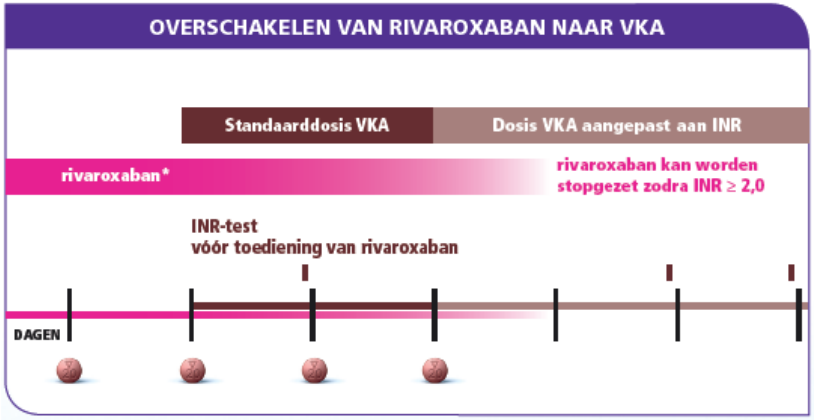
**INR-meting is niet geschikt voor het meten van de anticoagulerende werking van rivaroxaban** en mag daarom niet hiervoor worden toegepast. Een behandeling met alleen rivaroxaban vereist geen routinematige bewaking van de stolling.

## OVERSCHAKELEN VAN RIVAROXABAN NAAR VKA

Het is belangrijk dat een voldoende stolling wordt gegarandeerd en het risico op een bloeding tot een minimum wordt beperkt bij het overschakelen van therapie.

***Volwassenen en kinderen***

Bij patiënten die overschakelen van rivaroxaban naar VKA, dient de VKA gelijktijdig te worden gegeven totdat de **INR ≥ 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.




**zie doseringsaanbevelingen voor de vereiste dagelijkse dosis.*

**INR-meting is niet geschikt om de anticoagulerende werking van rivaroxaban te meten**. Zolang patiënten zowel rivaroxaban als VKA krijgen, **moet de INR-waarde niet eerder dan 24 uur na de voorgaande dosis, maar vóór de volgende dosis rivaroxaban worden bepaald.** Wanneer is gestopt met rivaroxaban kan de INR-waarde minimaal 24 uur na de laatste dosis betrouwbaar de VKA dosering weergeven.

***Kinderen***

Kinderen die overschakelen van rivaroxaban naar VKA, moeten rivaroxaban voortzetten gedurende 48 uur na de eerste dosis VKA. Na 2 dagen van gelijktijdige toediening moet vóór de volgende geplande dosis rivaroxaban een INR worden bepaald. Het wordt aanbevolen om gelijktijdige toediening van rivaroxaban en VKA voort te zetten totdat de INR ≥ 2,0 is.

### OVERSCHAKELEN VAN PARENTERALE ANTISTOLLINGSMIDDELEN NAAR RIVAROXABAN

- Patiënten die een parenteraal geneesmiddel, zoals laagmoleculairgewichtheparine (LMWH), met een vast doseringsschema toegediend krijgen: stop het parenterale geneesmiddel en start met rivaroxaban 0 tot 2 uur vóór het tijdstip van de volgende geplande toediening van het parenterale geneesmiddel.
- Patiënten bij wie een parenteraal geneesmiddel, zoals intraveneuze niet-gefractioneerde heparine, continu wordt toegediend: start met rivaroxaban op het moment van stopzetting.

### OVERSCHAKELEN VAN RIVAROXABAN NAAR PARENTERALE ANTISTOLLINGSMIDDELEN

De eerste dosis van het parenterale antistollingsmiddel moet op hetzelfde moment toegediend worden als de volgende dosis rivaroxaban normaal zou worden ingenomen.

## PATIËNTENGROEPEN DIE MOGELIJK EEN HOGER RISICO OP EEN BLOEDING LOPEN

Zoals bij alle anticoagulantia kan rivaroxaban het risico op bloedingen verhogen.
**Daarom is rivaroxaban gecontra-indiceerd bij patiënten**:

- met een actieve klinisch significante bloeding;
- met letsel of een aandoening 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, vasculair aneurysma of ernstige instraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen;
- die gelijktijdig worden behandeld met andere antistollingsmiddelen zoals nietgefractioneerde heparine (UFH), LMWHs (enoxaparine, dalteparine enz.), heparine derivaten (fondaparinux enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran etexilaat, apixaban enz.) tenzij in het specifieke geval dat er van antistollingsmiddel wordt gewisseld of als UFH wordt gegeven in een dosering die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden;
- met een leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico, waaronder cirrotische patiënten met Child-Pugh B en C.

Oudere patiënten: Het risico op bloedingen neemt toe met toenemende leeftijd.

Verscheidene subgroepen van patiënten hebben een verhoogd risico op bloedingen en moeten nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen.

Een beslissing over de behandeling van deze patiënten dient gemaakt te worden na zorgvuldige afweging van de voordelen van de behandeling tegen het risico op een bloeding.

*Patiënten met nierinsufficiëntie*

Voor volwassenen zie 'doseringsaanbevelingen' voor patiënten met een matige (creatinineklaring 30-49 ml/min) of ernstige (creatinineklaring 15-29 ml/min) nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van rivaroxaban door patiënten met creatinineklaring 15-29 ml/min en door patiënten met nierinsufficiëntie* die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen. Gebruik van rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min.

Kinderen van 1 jaar of ouder met lichte nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid
50 - 80 ml/min/1,73 m2): de dosering hoeft niet te worden aangepast. Kinderen van 1 jaar of ouder met matige of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid <
50 ml/min/1,73 m2): rivaroxaban wordt niet aanbevolen.

Rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 1 jaar met serumcreatinineresultaten boven het 97,5e percentiel, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn.

*Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen*

- Systemische azol-antimycotica (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) of hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir): gebruik van rivaroxaban wordt niet aanbevolen.
- Zorgvuldigheid is vereist als patiënten gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), ASA en plaatjesaggregatieremmers of selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotoninenorepinefrineheropnameremmers (SNRI's).
- ACS en CHZ/PAV patiënten: Patiënten die worden behandeld met rivaroxaban en thrombocytenaggregatieremmers mogen alleen gelijktijdig worden behandeld met NSAID's als de voordelen opwegen tegen het risico op bloedingen.
- De interactie met erytromycine, claritromycine of fluconazol is waarschijnlijk niet klinisch relevant voor de meeste patiënten, maar kan mogelijk significant zijn bij hoog-risicopatiënten (zie hierboven voor patiënten met nierinsufficiëntie).

Interactie-studies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd. De mate van interacties bij pediatrische patiënten is niet bekend. Voor pediatrische patiënten moet ook rekening worden gehouden met de hierboven vermelde waarschuwingen.

*Patiënten met andere risicofactoren voor bloedingen*

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

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

*Patiënten met kanker*

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

Bij patiënten met maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen is het gebruik van rivaroxaban gecontra-indiceerd (zie hierboven).

### ANDERE CONTRA-INDICATIES

Rivaroxaban is gecontra-indiceerd bij zwangerschap en borstvoeding. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met rivaroxaban.
Rivaroxaban is ook gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen.

### OVERDOSERING

Vanwege gelimiteerde absorptie wordt een plafond-effect zonder verdere stijging van de gemiddelde plasmaconcentratie verwacht bij supratherapeutische doses van 50 mg rivaroxaban of meer bij volwassenen. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar over
supratherapeutische doses bij kinderen.
Er werd bij kinderen een verlaging van de relatieve biologische beschikbaarheid voor toenemende doses (in mg/kg lichaamsgewicht) vastgesteld, wat duidt op absorptiebeperkingen voor hogere doses, zelfs bij inname met voedsel.
Een specifiek reverterend middel dat de farmacodynamische effecten van rivaroxaban tegengaat is beschikbaar (zie SmPC van andexanet alfa), maar dit is niet vastgelegd voor kinderen.
Gebruik van actieve kool om de absorptie te verminderen kan in geval van overdosering worden overwogen.

Als bij een patiënt die rivaroxaban krijgt een bloedingscomplicatie optreedt, dient de volgende inname van rivaroxaban te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt, naargelang wat passend wordt geacht.

De individuele behandeling van bloedingen kan uit het volgende bestaan:

- symptomatische behandeling, bijvoorbeeld mechanische compressie, chirurgische interventie, vervanging van lichaamsvloeistoffen;
- hemodynamische ondersteuning; bloedproducten of componenttransfusie;
- als een bloeding niet onder controle gebracht kan worden door bovengenoemde maatregelen, dient toediening van, hetzij een specifieke factor Xa-remmerreverterend middel (andexanet alfa) of 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 geneesmiddelen bij volwassenen en kinderen die rivaroxaban krijgen.

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

### STOLLINGSTEST

Rivaroxaban vereist geen routinematige controle van de stolling. Echter, het meten van de rivaroxaban concentratie kan in uitzonderlijke gevallen zinvol zijn, als informatie over de rivaroxaban blootstelling kan bijdragen in het nemen van klinische beslissingen, bijv. bij overdosering en spoedoperatie.

Gekalibreerde kwantitatieve anti-FXa-bepalingen voor rivaroxaban, waarmee de concentratie rivaroxaban kan worden gemeten, zijn commercieel beschikbaar. Indien klinisch aangewezen, kan de hemostasestatus ook worden bepaald met protrombinetijd (PT) met Neoplastine, zoals vermeld in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC).

De volgende stollingstests zijn verlengd: PT, APTT (activated partial thromboplastin time) en berekende PT/INR (International Normalised Ratio). Aangezien de INR-test is ontwikkeld voor het beoordelen van de effecten van VKA's op de PT, is deze niet geschikt voor het meten van de werking van rivaroxaban.

Beslissingen met betrekking tot dosering of behandeling mogen niet worden gebaseerd op resultaten van INR, behalve wanneer wordt overgeschakeld van rivaroxaban naar VKA, zoals hierboven beschreven.

**Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

## DOSERINGSOVERZICHT BIJ VOLWASSENEN

| INDICATIE | DOSERING | SPECIALE PATIËNTENPOPULATIES |
|---|---|---|
| **Preventie van CVA**<br>bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren[a] | **Rivaroxaban 20 mg 1x daags** | Bij patiënten met verminderde nierfunctie met creatinineklaring 15-49 ml/min[b]<br>**Rivaroxaban 15 mg 1x daags**<br><br>PCI met stentplaatsing<br>Gedurende maximaal 12 maanden<br>**rivaroxaban 15 mg 1x daags**<br>plus een $P2Y_{12}$-remmer (b.v. clopidrogrel)<br><br>PCI met stentplaatsing<br>Bij patiënten met verminderde nierfunctie met creatinineklaring 30-49 ml/min[b]<br>**Rivaroxaban 10 mg 1x daags**<br>plus een $P2Y_{12}$-remmer (b.v. clopidogrel) |
| Behandeling van **DVT** en **PE**[c], en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen patiënten | Behandeling en preventie van recidieven, dag 1-21<br>**Rivaroxaban 15 mg 2x daags**<br><br>Preventie van recidieven, vanaf dag 22<br>**Rivaroxaban 20 mg 1x daags**<br><br>Langere preventie van recidieven, vanaf maand 7<br>**Rivaroxaban 10 mg 1x daags**<br><br>Langere preventie van recidieven, vanaf maand 7<br>**Rivaroxaban 20 mg 1x daags**<br>bij patiënten met hoog risico op recidief DVT of PE, zoals diegenen:<br>♦ Met gecompliceerde co-morbiditeiten<br>♦ Die recidief DVT of PE hebben ontwikkeld bij langere preventie met rivaroxaban 10 mg | Bij patiënten met verminderde nierfunctie met creatinineklaring 15-49 ml/min[b]<br>Behandeling en preventie van recidieven, dag 1-21<br>**Rivaroxaban 15 mg 2x daags**<br><br>Daarna **Rivaroxaban 15 mg 1x daags** in plaats van Rivaroxaban 20 mg 1x daags, als het risico op bloedingen voor de patiënt hoger wordt ingeschat dan het risico op recidieven.<br><br>Indien de aanbevolen dosis **Rivaroxaban 20 mg 1x daags** is, dan is geen dosisaanpassing nodig |
| Preventie van VTE bij volwassenen die electief een **heup- of knievervangende operatie** ondergingen | **Rivaroxaban 10 mg 1x daags** | |
| Preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten met **CHZ** of **symptomatisch PAV** met een hoog risico op ischemische voorvallen | **Rivaroxaban 2,5 mg 2x daags**<br>**in combinatie met ASA**<br>75–100 mg/dag | |
| Preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten **na een ACS** met verhoogde cardiale biomarkers | **Rivaroxaban 2,5 mg 2x daags**<br>**in combinatie met standaard behandeling met trombocytenaggregatieremmers**<br>(ASA 75–100 mg/dag alleen, of ASA 75–100 mg/dag plus ofwel clopidogrel 75 mg/dag ofwel een standaard dosis ticlopidine) | |

**Rivaroxaban 15 mg en 20 mg dienen met voedsel te worden ingenomen.**

Voor de aanbevolen dosis rivaroxaban op basis van het lichaamsgewicht bij de behandeling van VTE en preventie van recidief VTE bij kinderen zie tabel op pagina 6.

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

a. Met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere CVA of TIA.

b. Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten met creatinineklaring 15-29 ml/min en bij patiënten met nierinsufficiëntie die gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen.

c. Niet aanbevolen als een alternatief voor niet-gefractioneerde heparine bij patiënten met PE die hemodynamische instabiel zijn of die mogelijk trombolyse of pulmonale embolectomie moeten ondergaan.