

Rivaroxaban (Xarelto®): gids voor de apotheker

J. Douxfils¹, S. Michel¹, C. Beauloye², M. Goethals³, P. Hainaut², H. Heidebuchel⁴, C. Hermans², B. Ickx⁵, K. Jochmans⁶, S. Motte⁵, F. Mullier^{1,7}, A. Peeters², C. Scavée², P. Sinnaeve⁴, M. Sprynger⁸, V. Thijs⁴, C. Vandenbroeck⁹, E. Vandermeulen⁴, P. Verhamme⁴, J.-M. Dogné¹

MeSH-termen

Rivaroxaban; Agents, Anticoagulant; Atrial Fibrillation; Thrombosis, Venous; Primary prevention; Secondary prevention.

Trefwoorden

Rivaroxaban, nieuwe orale anticoagulantia, voorkamerfibrillatie, veneuze trombose, preventie.

Samenvatting

Rivaroxaban (Xarelto®) behoort tot de nieuwe orale anticoagulantia en heeft vele potentiële voordelen ten opzichte van vitamine K-antagonisten. Het heeft een voorspelbaar antistollingseffect dat bovendien geen regelmatige biologische monitoring vereist. Het middel heeft tevens een meer gunstig interactieprofiel met andere geneesmiddelen en voeding. Door de belangrijke risico's verbonden aan over- of onderdosering is nauwgezette opvolging van het optimaal gebruik van deze nieuwe antistollingsmiddelen door de patiënten noodzakelijk. In dit artikel geven we de apotheker beknopte aanbevelingen over het praktische gebruik van Xarelto®, ongeacht de indicatie. Dit artikel is een bewerking van de praktische gebruiksgids van rivaroxaban en is tot stand gekomen via consensusvorming binnen een groep van onafhankelijke Belgische experts op vlak van trombose en hemostase.

Summary

Rivaroxaban is one of the new oral anticoagulants (NOACs) (recommended as reference treatments when a long-term anticoagulation is needed). It has many potential advantages in comparison with Vitamin K Antagonists (VKA). It has a predictable anticoagulant effect and does not theoretically require biological monitoring. It is also characterized by less food and drug interactions. However, due to major risks associated with over- and under-dosage, its optimal use in patients should be carefully followed by health care professionals. The aim of this article is to provide recommendations for pharmacists on the practical use of Xarelto® in its different approved indications. This document is adapted from the practical user guide of rivaroxaban which was developed by an independent group of Belgian experts in the field of thrombosis and haemostasis.

a. De indicaties van Xarelto® waarvoor in België terugbetaling is voorzien zijn:

- Preventie van postoperatieve veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die electieve orthopedische chirurgie met totale heup- of knieprothese ondergingen (Bf);

- Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en van systemische embolie (SE) bij volwassen patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie geassocieerd met een of meer andere volgende risicofactoren: voorgeschiedenis van CVA, van transient ischaemic attack (TIA) of van systemische embolie; linkerventriekleefractie <40%; symptomatisch hartfalen, klasse ≥ 2 van de New York Heart Association (NYHA-classificatie); leeftijd ≥ 75 jaar; leeftijd ≥ 65 jaar geassocieerd met een van de volgende aandoeningen: diabetes, arteriële hypertensie of coronaire aandoening (het aantal terugbetaalbare verpakkingen houdt rekening met een dosis van 1 x 20 mg per dag, zolang de dosering wordt gebruikt overeenkomstig de bepalingen vermeld in de samenvatting van de productkenmerken (SKP) van Xarelto®, in het bijzonder met betrekking tot de nierfunctie);

- De behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en de preventie van recidiverende DVT en longembool (LE) na acute DVT volgens de aanbevolen doseringen. De specialiteit wordt niet terugbetaald bij patiënten met een creatinineklaring <15 ml/min, bij wie het gebruik ervan niet is aanbevolen. De terugbetalingsperiode per DVT is afhankelijk van de nood aan behandeling en kan variëren van 3 tot maximaal 12 maanden na het begin van de DVT.

1. Inleiding

Onlangs verkregen verschillende nieuwe orale anticoagulantia (NOACs) een vergunning voor het in de handel brengen voor bepaalde indicaties. Diverse regelgevende instanties hebben dabigatran etexilaat (Pradaxa®), een trombine - inhibitor, en de factor Xa-inhibitoren (FXa) rivaroxaban (Xarelto®) en apixaban (Eliquis®) goedgekeurd voor de preventie van trombo-embolie bij electieve orthopedische chirurgie met totale heup- of knieprothese^[1-3]. Pradaxa® en Xarelto® kregen van de Food and Drug Administration (FDA)^[4,5] en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)^[1,2] eveneens een gunstig advies voor de preventie van cerebrovasculaire accidenten (CVA) bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. In België zal de recente terugbetaling van deze specialiteiten voor deze laatste indicatie ongetwijfeld leiden tot een groter gebruik van deze producten^a. Ook Eliquis® kreeg op 21 september 2012 positief advies van het EMA voor dezelfde indicatie^[6]. Xarelto® is de eerste directe factor Xa-inhibitor die eveneens goedkeuring van het EMA kreeg voor de behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en longembool^[2].

Deze geneesmiddelen worden verkregen door chemische synthese en hebben veel voordelen. Ze zijn beschikbaar in orale vorm, werken snel, richten zich op één specifieke stollingsfactor, en hebben een voorspelbaar anticoagulerend effect waardoor regelmatige biologische opvolging niet nodig is. Ze hebben daarnaast een meer gunstig interactieprofiel met geneesmiddelen en voeding dan de vitamine K-antagonisten, die voorheen de eerste keuze waren indien orale antistolling noodzakelijk was (de in België beschikbare vitamine K-antagonisten zijn acenocoumarol (Sintrom®), warfarine (Marevan®) en fenprocoumon (Marcoumar®)).

In dit artikel geven we de apotheker beknopte aanbevelingen over het

1. Université de Namur, Namur
2. Cliniques Universitaires Saint-Luc, Woluwé Saint-Lambert
3. H.-Hartziekenhuis, Roeselare-Menen
4. Universitair Ziekenhuis Leuven
5. Hôpital Erasme, ULB, Bruxelles
6. Universitair Ziekenhuis Brussel
7. CHU UCL Mont-Godinne-Dinant, Yvoir
8. CHU du Sart-Tilman, Liège
9. Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Edegem

praktische gebruik van Xarelto®, ongeacht de indicatie. Dit artikel is een bewerking van de praktische gebruiksgids van rivaroxaban en kwam tot stand via consensusvorming binnen een groep van onafhankelijke Belgische experts op het vlak van trombose en hemostase. Het stoelt op de beschikbare wetenschappelijke literatuur tot op datum van publicatie. Daarenboven zijn sommige adviezen het resultaat van klinische ervaring en extrapolatie van bestaande kennis op het gebied van indicaties, en hemostase en anticoagulantia. Er werden aanpassingen voorgesteld om beter te kunnen inspelen op concrete vragen waarmee de apotheker zowel in de officina als in het ziekenhuis wordt geconfronteerd. De lezer kan de volledige versie van de gebruikersgids downloaden op de website van de Thrombosis Guidelines Group (<http://www.thrombosisguidelinesgroup.be/>). Ten slotte dient opgemerkt dat de aanbevelingen in dit document de huidige stand van kennis m.b.t. rivaroxaban weergeven. Ze kunnen dus evolueren in de tijd. Ze mogen niet geëxtrapoleerd worden naar andere anticoagulantia die andere farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen vertonen.

2. Wat zijn de indicaties van rivaroxaban (Xarelto®)?

Op 30 september 2008 gaf het EMA positief advies voor het gebruik van Xarelto® in de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij patiënten die electief een heup- of knie vervangende operatie hebben ondergaan, op basis van een uitgebreid programma van klinische studies naar de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban in vergelijking met enoxaparine [7-9]. Op 22 september 2011 gaf het EMA eveneens positief advies voor uitbreiding van de indicaties van Xarelto® naar preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en met ten minste één risicofactor

zoals congestief hartfalen, arteriële hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus, voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident of transient ischaemic attack [2]. De goedkeuring werd tevens uitgebreid naar de behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en de preventie van recidiverende DVT en longembool na een acute DVT [2]. Deze indicaties werden toegekend na publicatie van resultaten van gerandomiseerde gecontroleerde studies die het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van rivaroxaban versus warfarine onderzochten bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie [10] met overbrugging met laag molecuulair gewicht heparines (LMWH)/warfarine voor de behandeling van DVT en de preventie van recidiverende DVT en longembool [11].

3. Hoe de behandeling met rivaroxaban instellen en verderzetten?

3.1. Doseringaanbevelingen

In geval van **majeure orthopedische chirurgie** (totale vervanging van heup of knie), kan rivaroxaban worden gebruikt in de primaire preventie van VTE à rato van 10 mg eenmaal daags. De behandeling wordt gestart binnen de 6 tot 10 uur na de ingreep en verdergezet gedurende 2 tot 5 weken voor respectievelijk een knie- of heupvervangende operatie.

Bij patiënten met **niet-valvulaire voorkamerfibrillatie** is de aanbevolen dosis voor de preventie van CVA en systemische embolie 20 mg eenmaal daags. De behandeling wordt voortgezet zolang de voordelen op vlak van preventie van cerebrovasculaire accidenten (CVA) opwegen tegen het bloedingsrisico.

Rivaroxaban kan ook worden gebruikt in de **behandeling van DVT** en in de **secundaire preventie van DVT en longembool** à rato van 15 mg tweemaal daags gedurende de eerste 3 weken.

Daarna wordt het geneesmiddel op continue basis verder genomen aan een dagdosis van 20 mg. De behandelingsduur dient geval per geval te worden bepaald na afweging van de voordelen van de behandeling en het bloedingsrisico. Een korte behandelingsduur (ten minste 3 maanden) is aangewezen in geval van de aanwezigheid van risicofactoren van voorbijgaande aard (bijvoorbeeld: recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) en een langere behandelingsduur is aangewezen in geval van permanente risicofactoren en te overwegen in geval van idiopathische veneuze trombo-embolie.

3.2. Specifieke dosisaanpassingen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 50 à 80 ml/min). Echter, bij patiënten met een **matig verminderde** (creatinineklaring 30 à 49 ml/min) of **ernstig verminderde nierfunctie** (creatinineklaring 15 à 29 ml/min) zijn volgende doseringen aanbevolen:

- Voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie, is de aanbevolen dosering 15 mg daags in eenmalige toediening.
- Voor de behandeling van DVT, van longembool en de preventie van recidief zoals DVT en PE: patiënten krijgen twee doses van 15 mg per dag toegediend gedurende de eerste 3 weken. Daarna is de aanbevolen dagdosis 20 mg in eenmalige toediening. Een dosisverlaging van 20 mg eenmaal daags tot 15 mg eenmaal daags dient overwogen te worden indien het bloedingsrisico van de patiënt groter is dan het risico op recidief van longembool en DVT.

Het gebruik van Xarelto® wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring <15 ml/min. Tabel 1 geeft volgens indicatie de doseringen weer en hun specifieke dosisaanpassingen.

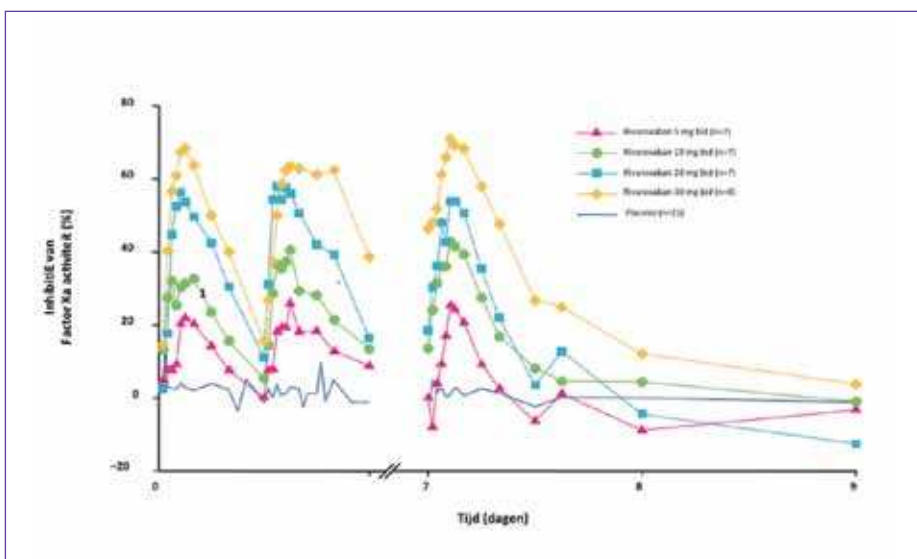
Tabel 1: Doseringsschema bij de verschillende indicaties van rivaroxaban

Indicatie	Dosis en posologie	Behandelingsduur
Preventie van VTE na electieve heupvervangende operatie	10 mg eenmaal daags	5 weken*
Preventie van VTE na electieve knievervangende operatie	10 mg eenmaal daags	2 weken*
Behandeling van acute DVT	Verhoogde dosering van 15 mg tweemaal daags	3 weken
Verderzetting van de behandeling en preventie van recidiverende DVT en longembol	20 mg eenmaal daags 20 mg of 15 mg eenmaal daags: patiënten met <i>matige tot ernstige nierinsufficiëntie*</i> : een dosisverlaging van 20 mg eenmaal daags tot 15 mg eenmaal daags dient overwogen te worden indien het bloedingsrisico van de patiënt groter is dan het risico op recidief van longembol en DVT	Ten minste 3 maanden • Drie maanden behandeling in geval van VTE uitgelokt door <i>risicofactoren van voorbijgaande aard</i> (recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie, etc.) of verhoogd bloedingsrisico • Voor <i>idiopathische VTE</i> of in geval van <i>permanente risicofactoren</i> dient de risico-batenbalans van verderzetting van de antistollingsbehandeling te worden geëvalueerd
Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie	20 mg eenmaal daags 15 mg eenmaal daags: patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie**	Afweging door de arts: rivaroxaban is aanbevolen voor gebruik op lange termijn, op voorwaarde dat het voordeel van de preventie van CVA en systemische embolie groter is dan het bloedingsrisico

* Aanbevolen behandelingsduur kan individueel verschillen.

** Matige nierinsufficiëntie: CrCl: 30-49 ml/min, ernstige nierinsufficiëntie: CrCl: 15-29 ml/min.

Figuur 1: Farmacokinetisch profiel van rivaroxaban: de dosisafhankelijke aard van de FXa-remming [15].



4. Wanneer rivaroxaban nemen?

Gezien de korte halfwaardetijd van alle NAOCs, is een strikte therapietrouw bijzonder belangrijk met het oog op het bekomen van plasmaspiegels die een effectieve remming toelaten van de beoogde stollingsfactor (factor FXa voor de -xaban-familie en trombine voor dabigatranetexilaat). Het is daarom essentieel dat de dagelijkse dosis op een vast tijdstip wordt genomen. Door een verminderde absorptie, is de biologische beschikbaarheid van de 20 mg-tablet nuchter genomen 66%, terwijl ze vrijwel 100% is voor de 10 mg-tablet. Wanneer de 20 mg-tabletten met voedsel worden ingenomen, neemt men een toename van 39% van de AUC waar. Het is daarom aangewezen om de tabletten van 15 en 20 mg bij de maaltijd te nemen [12].

Rivaroxaban wordt snel geabsorbeerd, met piekconcentraties 2 à 4 uur na orale inname en een halfwaardetijd ($T_{1/2}$) tussen de 5 en 9 uur bij jonge patiënten en tussen de 11 en 13 uur bij ouderen [13, 14]. Niettegenstaand de farmacodynamische remming van FXa gedurende 24 uur aanhoudt, merken we in de praktijk geen biologische accumulatie van rivaroxaban na herhaalde dagelijkse doses (Figuur 1) [13, 15].

Bij de interpretatie van de plasmaspiegel van rivaroxaban dient men rekening te houden met het farmacokinetisch profiel van het geneesmiddel, zoals ook voor LMWH het geval is.

Ongeveer een derde van het geneesmiddel wordt onveranderd uitgescheiden via de urine, de resterende twee derde wordt t.h.v. de lever via de cytochromen P450 3A4, 2J2 en via extra P450-cytochrome mechanismen gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten voordat het via renale of faecale weg wordt uitgescheiden, voor ongeveer 50% elk [13].

5. Wat te doen als slikken moeilijk of onmogelijk is?

Een fase I-studie bij 44 gezonde vrijwilligers vergeleek de relatieve biologische beschikbaarheid van geplette 20 mg-tabletten rivaroxaban, hetzij gemengd met voedsel, hetzij opgelost in water en toegediend via een neussonde. De C_{max} en AUC van de geplette of hele 20 mg-tabletten waren gelijkwaardig. Bij toediening via de neussonde bedroeg de C_{max} van de geplette tabletten minder dan 18%, hoewel deze reductie door de auteurs als niet klinisch significant beschouwd wordt zowel op vlak van veiligheid als van werkzaamheid, omdat deze waarden binnen de voorgeschreven grenzen van bio-equivalentie liggen (80-125%). Op basis van de resultaten van deze studie kunnen we besluiten dat bij patiënten met slikproblemen rivaroxaban tabletten kunnen worden geplet en gemengd met voedsel of worden opgelost in water en toegediend via nasogastrische weg ^[16].

6. Wat te doen bij vergeten dosis?

Bij een dagdosis van 1 tablet van 10 mg wordt aanbevolen om de tablet in

te nemen zodra men zijn vergetelheid beseft, en de dag daarop de dagelijkse behandeling gewoon verder te zetten.

Bij een dagdosis van 1 tablet van 20 mg of 1 tablet van 15 mg, wordt aanbevolen om de tablet in te nemen zodra men zijn vergetelheid beseft, maar wel binnen de 12 uur na de vergeten dosis. Meer dan één tablet op dezelfde dag nemen ter compensatie van de vergeten dosis wordt niet aanbevolen. De volgende tablet wordt de dag daarop op het gebruikelijke tijdstip genomen; de behandeling wordt normaal voortgezet.

In geval van een dagdosis van 2 tabletten van 15 mg waarvan één werd vergeten, dient de vergeten tablet zo snel mogelijk te worden ingenomen. Meer dan twee tabletten op dezelfde dag nemen ter compensatie van de vergeten dosis wordt niet aanbevolen.

Bij een vergeten tablet wordt aanbevolen om twee tabletten van 15 mg tegelijk in te nemen om de totale dosis van twee tabletten (30 mg) per dag te bekomen (zie Figuur 1). De dag daarop wordt de behandeling verdergezet volgens het voorgeschreven doseringsschema.

7. Wat te doen wanneer de patiënt een chirurgische ingreep moet ondergaan?

Als een invasieve procedure of chirurgische ingreep noodzakelijk is, dient de beslissing over de verderzetting van rivaroxabanbehandeling rekening te houden met patiëntkenmerken en factoren eigen aan de ingreep (Tabel 2). Elementen die in overweging moeten genomen worden, zijn: het CVA-risico van de patiënt of recidiverende trombo-embolie, nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min), leeftijd (> 75 jaar), voorgeschiedenis van bloedingscomplicaties, bloedingsrisico, gelijktijdige toediening van antiplaatjesmedicatie of leverinsufficiëntie. Over het algemeen moet de toediening van rivaroxaban worden gestaakt ten minste 24 uur voor de ingreep. Deze tijdsduur vormt een discussiepunt in de literatuur en zou naar boven kunnen worden bijgesteld ^[17-19]. Indien de ingreep niet kan worden uitgesteld, dient het bloedingsrisico van de patiënt te worden afgewogen tegen de dringendheid van de ingreep. De behandeling dient zo snel mogelijk na de ingreep opnieuw te worden ingesteld, op voorwaarde dat een adequate hemostase is bereikt.

Tabel 2: Aanbevelingen in geval van invasieve procedures en ingrepen

			Tijd tussen de laatste dosis rivaroxaban en de ingreep**	
			Voor de ingreep	Na de ingreep
Electieve chirurgie	Mineure chirurgie ¹¹ (geen significant bloedingsrisico)		≥ 18 u (alternatief ≥ 24 uur)	Hemostase bereikt (alternatief ≥ 24 uur)
	Majeure ingrepen (met een hoog bloedingsrisico) ²	Standaardprocedure/patiënt**	≥ 24 u	≥ 24 u
		Procedure/patiënt met hoog risico**	≥ 48 u	≥ 48 u (tromboseprofylaxe met LMWH kan starten 6 tot 10 uur na de ingreep*)
NOODPROCEDURES			Bij voorkeur 24 uur (Zie ook rubriek 4 over de aanpak van bloedingen)	≥ 48 u (tromboseprofylaxe met LMWH kan starten 6 tot 10 uur na de ingreep*)

* Tromboseprofylaxe met lage dosis rivaroxaban (10 mg eenmaal daags) is alleen aanbevolen in geval van totale heup- of knieervangende operatie.

** Bij het bepalen van de tijdsduur tussen de laatst toegediende dosis rivaroxaban en de ingreep moet men rekening houden met verschillende factoren: het CVA-risico van de patiënt, nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min), leeftijd (>75 jaar), voorgeschiedenis van bloedingscomplicaties, bloedingsrisico, gelijktijdige toediening van antiplaatjesmedicatie en leverinsufficiëntie.

8. Wat zijn de belangrijkste geneesmiddelen- en voedingsinteracties waarmee men rekening moet houden?

Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd door het CYP3A4-cytochroom, en is ook een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) [20]. P-gp is een pomp aanwezig in sommige celmembranen, die de intestinale absorptie van substraten inhibeert en hun eliminatie via lever en nieren verhoogt. P-gp-inhibitoren doen de plasmaconcentraties van rivaroxaban toenemen; omgekeerd doen de P-gp-inductoren de plasmaconcentraties van rivaroxaban dalen. Geneesmiddelen die CYP3A4 en/of P-gp sterk inhiberen of induceren kunnen een klinisch significant effect hebben op de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van rivaroxaban (Tabel 3). Gelijktijdig gebruik wordt dus afgeraden. Voedingsinteracties met rivaroxaban in een dosis van 10 mg zijn niet gekend. Daarentegen door een verminderde absorptie in nuchtere toestand, verhoogt voedselinname de biologische beschikbaarheid van de 15- en 20 mg-tabletten en moeten deze tabletten bijgevolg tijdens de maaltijd worden ingenomen (zie vraag 4) [20].

Rivaroxaban geeft minder risico's op interacties met vaak gebruikte geneesmiddelen dan de vitamine K-antagonisten waarvan het gebruik systematische monitoring van patiënten vereist. Daarnaast verloopt de uitscheiding van rivaroxaban via de lever en de nieren, wat resulteert in een lagere gevoeligheid voor interacties dan uitscheiding via metabole weg [20].

Een overzicht van de belangrijkste interacties is weergegeven in Tabel 3. Deze opsomming is niet exhaustief. Het is bovendien momenteel onmogelijk om de klinische impact te kennen van elke mogelijke interactie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van producten die de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van rivaroxaban beïnvloeden.

Anderzijds is het noodzakelijk rekening te houden met de mogelijkheid van een additief effect van de interactie.

9. Wat zijn de te nemen maatregelen bij bloedingen?

Heden bestaat er geen specifiek antidotum voor rivaroxaban. Gezien een van de meest voorkomende bijwerkingen het dosisafhankelijke bloedingsrisico is, dient men bij alle patiënten na instelling van de behandeling bedacht te zijn op tekenen en symptomen van bloedingscomplicaties en anemie, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren zoals leeftijd >75 jaar, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 tot 29 ml/min) of leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie. Opvolging kan gebeuren via regelmatig klinisch onderzoek, zorgvuldige controle van de wonddrainage na de ingreep en frequente hemoglobinebepaling.

Het is bijgevolg belangrijk om bijzondere aandacht te hebben voor klinische tekenen van overdreven antistolling, met andere woorden voor de symptomen van bloedingscomplicaties. Tekenen, symptomen en graad van ernst (waaronder fatale afloop) zijn afhankelijk van de lokalisatie en de omvang van de bloeding en/of anemie.

Deze zijn vaak te wijten aan mucosale bloedingen:

- epistaxis (bloedneus) en gingivale bloeding (poetsen van de tanden)
- gastro-intestinale (ulcera, hematemesis, rode of zwarte ontlasting)
- urogenitale (hematurie, bijzonder overvloedige maandstonden)

Maar ze kunnen ook onder andere vormen voorkomen:

- ongewone hematomen, langdurig bloeden bij snijwonden, ...
- pijn in de ledematen, in de maag, ...
- koorts, zwakte, bleekheid, duizeligheid, ...

Patiënten met een mogelijk verhoogd bloedingsrisico moeten nauwkeuriger worden gecontroleerd. Het gaat om volgende patiëntengroepen:

- Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 14.1)
- Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 14.2)
- Patiënten die tegelijkertijd andere geneesmiddelen nemen (zie punt 8)

- Patiënten met ernstige ongecontroleerde hypertensie, gastro-intestinale ulcera of antecedenten van gastro-intestinale ulcera, vasculaire retinopathie, recente intracraniale bloeding, vasculaire afwijkingen van het ruggenmerg, voorgeschiedenis van longbloeding of patiënten die recent een hersenoperatie of spinale of oftalmologische ingreep hebben ondergaan.

In het geval van bloedingscomplicaties bij patiënten onder rivaroxaban, dient de toediening van de volgende dosis rivaroxaban te worden uitgesteld of indien nodig de behandeling te worden gestaakt. Het beleid wordt geval per geval bepaald afhankelijk van de ernst en de lokalisatie van de bloeding. Verdere aanpak in hospitaalmilieu is aanbevolen.

Een aangepaste symptomatische behandeling kan indien nodig worden aangewend, zoals mechanische compressie (bijvoorbeeld in geval van ernstige epistaxis), chirurgisch herstel van de hemostase met bloedingscontrole, vochttoediening, transfusie en hemodynamische correctie. Indien de vermelde maatregelen niet volstaan om de bloeding onder controle te krijgen, dan overweegt men het best toediening van een specifiek procoagulans, bijvoorbeeld een protrombinecomplexconcentraat (PCC), een geactiveerd protrombinecomplexconcentraat (APCC) of recombinant factor VIIa (r-FVIIa) [19, 23]. Tot op heden echter, is de klinische ervaring met het gebruik van deze middelen bij patiënten behandeld met rivaroxaban zeer beperkt.

10. Kan rivaroxaban tijdens zwangerschap of borstvoeding gebruikt worden?

Gezien het inherente bloedingsrisico met rivaroxaban en het feit dat het middel overgaat in de placenta en de moedermelk, is rivaroxaban tegenaangewezen tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding. Men zal dus moeten kiezen tussen het stopzetten van de borstvoeding of het staken van de behandeling tijdens lactatie.

Tabel 3: Geneesmiddeleninteracties op basis van interacties met CYP3A4 en P-gp^[21].

Gelijktijdige behandeling met		Interactie met CYP3A4	Interactie met P-gp	Aanbevelingen
CYP3A4- en/of P-gp-inhibitoren				
Antimycotica: azoolderivaten				
• Ketoconazol (400 mg eenmaal daags)	Sterk	Sterk	Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met rivaroxaban is niet aanbevolen door de aanzienlijke versterking van de farmacodynamische effecten die het bloedingsrisico kunnen verhogen.	
• Itraconazol				
• Voriconazol				
• Fluconazol (400 mg eenmaal daags)	Matig	-	Men verwacht een lichte (niet klinisch significante) stijging van fluconazol na blootstelling aan rivaroxaban.	
Voor deze klasse van moleculen dient men goed na te denken over de behandelingsduur. Op korte termijn is er geen dosisaanpassing vereist, op lange termijn is dosisaanpassing of overschakelen naar een alternatieve behandeling nodig, zoals terbinafine of fluconazol (weliswaar met de nodige voorzichtigheid toegediend).				
HIV-protease-inhibitoren				
• Ritonavir (600 mg tweemaal daags)	Sterk	Sterk	Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met rivaroxaban is niet aanbevolen vanwege het verhoogde bloedingsrisico.	
• Andere protease-inhibitoren	Sterk	-	Deze zijn zowel substraten als inhibitoren van CYP3A4: toename of afname van de blootstelling aan rivaroxaban.	
Macrolidenantibiotica				
• Claritromycine (500 mg tweemaal daags)	Sterk	Matig	Geen enkele klinisch significante interactie werd gemeld. Rivaroxaban kan worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met deze geneesmiddelen ^[15] . Voorzichtigheid is echter geboden.	
• Erytromycine (500 mg driemaal daags)	Matig	Matig		
Voor deze klasse van moleculen dient men goed na te denken over de behandelingsduur. Op korte termijn is er geen dosisaanpassing vereist, op lange termijn is dosisaanpassing of overschakelen naar een alternatieve behandeling nodig.				
CYP3A4- en/of P-gp-inductoren				
• Rifampicine • Fenytoïne • Carbamazepine	• Fenobarbital • Sint-janskruid	Sterk	Sterk	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening met deze middelen.
Antiplaatjesmedicatie				
• Acetylsalicylzuur • Ticlopidine • Clopidogrel	• Prasugrel • Ticagrelor	Gezien het verhoogde bloedingsrisico, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige behandeling met alle andere anticoagulantia.		
Anticoagulantia				
• Heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) • Heparinoïden • Fondaparinux • Acenocoumarol	• Warfarine • Fenprocoumon • Apixaban • Edoxaban • Dabigatran	Gelijktijdig gebruik van andere anticoagulantia (niet-gefractioneerde heparines, LMWH, heparinderivaten en andere orale anticoagulantia) is tegenaangewezen, behalve in geval van overschakeling van of naar rivaroxaban ^[22] .		
NSAID's				
• NSAID's • Acetylsalicylzuur (500 mg)	De farmacodynamische respons kan meer uitgesproken zijn bij sommige individuen. Ga voorzichtig te werk in geval van gelijktijdige behandeling met NSAID's, met inbegrip van acetylsalicylzuur en antiplaatjesmedicatie. Deze medicijnen verhogen doorgaans het bloedingsrisico.			
Andere veelgebruikte medicatie				
• Paracetamol • Midazolam • Digoxine	• Atorvastatine	Er zijn geen enkele klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen tussen rivaroxaban en deze geneesmiddelen bij gelijktijdige toediening.		
• Dronedarone	Klinische gegevens met dronedarone zijn beperkt, daarom wordt deze combinatie het best vermeden.			
• Antacida (aluminium-magnesiumhydroxide) • Ranitidine	De variatie van pH in de maag na voorbehandeling met ranitidine en aluminium-magnesiumhydroxide heeft geen effect op het plasmaconcentratieprofiel van rivaroxaban. De absorptie van rivaroxaban wordt niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van deze twee intestinale pH-modifiers.			

11. Beïnvloedt rivaroxaban de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen?

Rivaroxaban heeft een beperkte invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid en syncope, worden echter frequent gemeld (<1/10 en ≥1/100). Patiënten met deze bijwerkingen nemen het best niet plaats achter het stuur van een auto of bedienen het best geen machines.

12. Hoe overschakelen van het ene anticoagulans naar een andere?

In sommige situaties zal het nodig zijn om een bepaald anticoagulans te vervangen door een ander. Zo zal overschakelen van een vitamine K-antagonist naar rivaroxaban nodig blijken bij een slecht gecontroleerde INR, bij onvermijdbare geneesmiddelen-interacties, maar ook om de levenskwaliteit van de patiënt te verbeteren door het wegvallen van de noodzakelijke monitoring.

Omgekeerd zal het nodig zijn om van rivaroxaban over te schakelen naar een ander anticoagulans in geval van een absolute contra-indicatie (overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de excipiënten, klinisch significante evolutieve bloeding, leveraandoening die gepaard gaat met een stollingsziekte en met een klinisch significant bloedingsrisico, met inbegrip van cirrosepatiënten met een Child-Pugh klasse B of C, evenals zwangerschap of borstvoeding).

In alle gevallen is het belangrijk om de antistollingsbehandeling voor te zetten en tegelijk het bloedingsrisico zo laag mogelijk te houden. Tabel 4 vat een aantal aanbevelingen samen met betrekking tot doseringsoverbrugging tussen de verschillende anticoagulantia.

Tabel 4a: Doseringsoverbrugging tussen de verschillende anticoagulantia.

NAAR RIVAROXABAN		
Vitamine K-antagonist	De behandeling met rivaroxaban kan beginnen van zodra de INR minder is dan 2,5	
	INR <2,0 INR 2,0 tot 2,5 INR > 2,5	Onmiddellijk beginnen met rivaroxaban Start rivaroxaban de dag erop Herhaal de INR-meting na 1-3 dag(en), afhankelijk van de halfwaardetijd van de vitamine K-antagonist
LMWH	Start rivaroxaban in plaats van de volgende geplande toediening van LMWH	
Dabigatran	In het geval van overbrugging van rivaroxaban naar dabigatran, is de nierfunctie een cruciale parameter om rekening mee te houden	
	CrCl > 50ml/min	Start rivaroxaban 20 mg eenmaal daags 12 tot 24 uur na de laatste dosis dabigatran
	CrCl 30-50ml/min	Start rivaroxaban 15 mg eenmaal daags 24 tot 48 uur na de laatste dosis dabigatran
	CrCl 15-29ml/min	Start rivaroxaban 15 mg eenmaal daags ten minste 48 uur na de laatste dosis dabigatran
Acetylsalicyl-zuur	Zonder specifieke indicatie die de behandeling met acetylsalicylzuur rechtvaardigt, stop acetylsalicylzuur vanaf de start van de behandeling met rivaroxaban	

Tabel 4b: Doseringsoverbrugging tussen de verschillende anticoagulantia.

	NAAR		
	VITAMINE K-ANTAGONIST	LMWH	DABIGATRAN
VAN RIVAROXABAN	Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en vitamine K-antagonist tot de INR > 2,0 Belangrijk! Bepaal de INR net voor de volgende dosis rivaroxaban	Geef de eerste dosis LMWH in plaats van de eerstvolgende geplande dosis rivaroxaban	Geef de eerste dosis dabigatran in plaats van de eerstvolgende geplande dosis rivaroxaban

13. Is therapeutische monitoring nodig/wenselijk?

Door de voorspelbare farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van rivaroxaban, is biologische monitoring niet aanbevolen. Nochtans kunnen de metingen van verschillende hemostaseparameters zoals protrombinetijd, geactiveerde partiële tromboplastinetijd, stollingsfactoren, antitrombinespiegels, ... worden beïnvloed. Aldus is het voor een correcte interpretatie van resultaten noodzakelijk om de tijd te kennen tussen de laatste inname van het geneesmiddel en de bloedafname.

Toch blijft eventuele monitoring een discussiepunt in de literatuur [24, 25].

Er zijn specifieke biologische tests ontwikkeld om de plasmaconcentraties van rivaroxaban te bepalen, omdat in tegenstelling tot vitamine K-antagonisten, het meten van de INR geen geldige maatstaf is voor de werkzaamheid van rivaroxaban. Deze tests worden niet routinematig uitgevoerd bij alle patiënten, maar in sommige situaties (tromboserecidief, gerapporteerde gevallen van bloeding, lever- en/of nierinsufficiëntie, noodzaak van een dringende invasieve ingreep, ...) is het interessant om de rivaroxabanplasmaconcentratie te kennen om de risico's van over- of onderdosering tot een minimum te beperken [26, 27].

14. Wat te doen in geval van nier- en/of leverinsufficiëntie?

14.1. Nierinsufficiëntie

De eliminatie van rivaroxaban gebeurt deels (33%) via de nieren. Een verminderde nierfunctie verhoogt de rivaroxabanplasmaconcentraties^[28] en kan leiden tot een verhoogd bleedingsrisico. Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring of CrCl 50-80 ml/min). Echter, bij patiënten met een matig verminderde (CrCl 30 à 49 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie (CrCl 15 à 29 ml/min) behandeld met rivaroxaban 20 mg/dag, is een dosisaanpassing aangewezen naargelang de indicatie (zie Tabel 1). We willen hierbij opmerken dat er momenteel weinig gegevens voorhanden zijn met betrekking tot het langdurig gebruik van rivaroxaban 15 mg bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en met een CrCl <30 ml/min, omdat deze patiënten niet geïncubeerd werden in de ROCKET-AF-studie^[10]. Toediening van rivaroxaban is niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 15 ml/min^[28].

14.2. Leverinsufficiëntie

Rivaroxaban kan worden toegediend aan patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh stadium A, tenzij bewezen stollingsziekte). Het gebruik van rivaroxaban is niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie die gepaard gaat met een stollingsziekte of klinisch significant bleedingsrisico (bijvoorbeeld Child-Pugh stadia B en C)^[29].

15. Besluit

Rivaroxaban behoort tot de nieuwe orale anticoagulantia, de eerste keuzegeneesmiddelen wanneer langdurige orale antistolling wenselijk is. Rivaroxaban heeft vele potentiële voordelen ten opzichte van vitamine K-antagonisten. Het heeft een voorspelbaar antistollingseffect dat bovendien a priori geen regelmatige biologische monitoring vereist. Het middel heeft ook een meer gunstig

interactieprofiel met geneesmiddelen en voeding. Door de aanzienlijke risico's van over- of onderdosering bij deze antistollingsmiddelen is hun optimale gebruik door patiënten noodzakelijk. De apotheker moet ervoor zorgen dat de patiënten het doseringsschema goed opvolgen en hij dient het belang te benadrukken van een goede therapietrouw en van het op een regelmatig tijdstip innemen van de medicatie om het risico van schommelingen in plasmaconcentraties te beperken.

Ook het risico van farmacokinetische of farmacodynamische interacties moet zorgvuldig worden gecontroleerd. De apotheker dient tevens bijzonder bedacht te zijn op klinische tekenen van overdreven antistolling, met andere woorden op de symptomen van bleedingscomplicaties. Tot slot, gezien de relatief beperkte ervaring met deze producten in de dagelijkse praktijk, is het de verantwoordelijkheid van de apotheker om elk vermoeden van bijwerking systematisch te rapporteren aan het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), zelfs al zijn er twijfels over enig oorzakelijk verband.

De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van Xarelto® 15 mg en 20 mg. Voor u als apotheker geldt de richtlijn dat u -net als de voorschrijvende arts- een Patiënteninformatiekaart dient te overhandigen bij de aflevering van elke verpakking Xarelto® 15 mg of 20 mg. U krijgt deze meegeleverd met elke verpakking via de groothandel, maar bijbestellen is mogelijk via e-mail: sarah.diepart@bayer.com of via fax: 02/ 7207289. Verder werd er ook nog een Gids voor de Voorschrijver ontwikkeld en verdeeld, dewelke de veiligheid en het doeltreffend gebruik van Xarelto 15 mg en 20 mg waarborgt.

Correspondentie

Jean-Michel Dogné
Université de Namur,
Département de pharmacie,
Rue de Bruxelles 61, 5000 Namur
jean-michel.dogne@fundp.ac.be

Referenties

1. E.M.A. EPAR - Public Assessment Report for Pradaxa. Accessed on 5th December 2011 Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000829/WC500041062.pdf.
2. E.M.A. EPAR - Public Assessment Report for Xarelto. Accessed on 24th August 2012; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000944/WC500057122.pdf.
3. E.M.A. EPAR - Public Assessment Report for Eliquis Accessed on 29th November 2012; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002148/WC500107726.pdf.
4. F.D.A. Approval History for Rivaroxaban. Accessed on 23th November 2011 Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s000lbl.pdf.
5. Aalbers, J., A. Bryer, and E. Klug, FDA committee unanimously recommends approval of dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardiovasc J Afr*, 2010. 21(6): p. 341.
6. Bristol-Myers Squibb. Eliquis (apixaban) receives CHMP positive opinion for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation [press release]. September 21.
7. Eriksson, B.I., et al., Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008. 358(26): p. 2765-75.

8. Kakkar, A.K., et al., Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. 372(9632): p. 31-9.
9. Lassen, M.R., et al., Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008. 358(26): p. 2776-86.
10. Patel, M.R., et al., Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011. 365(10): p. 883-91.
11. Bauersachs, R., et al., Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010. 363(26): p. 2499-510.
12. E.M.A. Summary of Product Characteristic (SmPC). EU-SmPC dated November 2012.
13. Kubitza, D., et al., Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*, 2005. 78(4): p. 412-21.
14. Kubitza, D., et al., Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin*, 2008. 24(10): p. 2757-65.
15. Kubitza, D., et al., Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor, after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005. 61(12): p. 873-80.
16. Moore KT, e.a., The relative bioavailability of single-dose rivaroxaban, a novel oral anticoagulant and a selective direct factor Xa inhibitor, administered orally (as a whole or crushed tablet) and via nasogastric tube (as a crushed tablet suspension). *Pharmacother.*, 2012. 32(10): p. e185-e186 [abstract 28].
17. Sie, P., et al., Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011. 104(12): p. 669-76.
18. Pernod, G., et al., [Questions - answers on the use of rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolic disease.]. *J Mal Vasc*, 2012.
19. Spyropoulos, A.C. and J.D. Douketis, How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*, 2012. 120(15): p. 2954-62.
20. Nutescu, E., I. Chuatrisorn, and E. Hellenbart, Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis*, 2011. 31(3): p. 326-43.
21. Kubitza, D., et al., Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2006. 46(5): p. 549-58.
22. E.M.A. Summary of Opinion. Accessed on 8th November 2012; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000944/WC500134094.pdf.
23. Turpie, A.G., et al., Management consensus guidance for the use of rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*, 2012. 108(5): p. 876-86.
24. Mismetti, P. and S. Laporte, New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *For. J Thromb Haemost*, 2010. 8(4): p. 621-6.
25. Bounameaux, H. and G. Reber, New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *Against. J Thromb Haemost*, 2010. 8(4): p. 627-30.
26. Douxfils, J., et al., Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res*, 2012. 130(6): p. 956-66.
27. Ten Cate, H., Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost*, 2012. 107(5).
28. Kubitza, D., et al., Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*, 2010. 70(5): p. 703-12.
29. Halabi A, K.D., Zuehltsdorf M, Becka M, Mueck W, Maatouk H, Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of rivaroxaban. *J Thromb Haemost* 2007, 2007. 5 Supplement 2: p. P-M-635.