

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivaroxaban Krka 15 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg rivaroxaban.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Roodachtig oranje tot geelbruine, ronde, licht biconvexe, filmomhulde tabletten met een markering 15 aan één zijde van de tablet. Afmetingen: diameter ongeveer 6,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

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

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

Pediatrische patiënten

Behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van recidief VTE bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar en met een gewicht van 30 kg tot 50 kg, na een initiële parenterale antistollingsbehandeling gedurende ten minste 5 dagen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassenen

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

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

Als een dosis niet is ingenomen, moet de patiënt Rivaroxaban Krka onmiddellijk alsnog innemen en de volgende dag doorgaan met eenmaal daags innemen zoals aanbevolen. De dosis mag niet op één dag worden verdubbeld om een overgeslagen dosis in te halen.

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

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 2 of 37 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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

Een kortdurende behandeling (ten minste 3 maanden) dient overwogen te worden bij patiënten met DVT of PE als gevolg van ernstige risicofactoren van voorbijgaande aard (d.w.z. een recente zware chirurgische ingreep of trauma). Een langere behandelduur dient te worden overwogen bij patiënten met uitgelokte DVT of PE die geen verband houdt met ernstige risicofactoren van voorbijgaande aard, idiopathische DVT of PE, of een voorgeschiedenis van recidief DVT of PE.

Wanneer langere preventie van recidief DVT en PE geïndiceerd is (na voltooiing van een behandeling van ten minste 6 maanden voor DVT of PE), is de aanbevolen dosering eenmaal daags 10 mg. Bij patiënten bij wie het risico op recidief DVT of PE groot wordt geacht, zoals patiënten met gecompliceerde co-morbiditeiten, of patiënten die recidief DVT of PE tijdens langer durende preventieve behandeling met eenmaal daags Rivaroxaban Krka 10 mg hebben ontwikkeld, dient een dosering van eenmaal daags Rivaroxaban Krka 20 mg te worden overwogen.

De duur van de behandeling en keuze van dosering dienen individueel te worden bepaald na zorgvuldige afweging van de voordelen van de behandeling tegen het risico op een bloeding (zie rubriek 4.4).

| | Tijdsperiode | Doseringsschema | Totale dagelijkse dosis |
|---|---|--|-------------------------|
| Behandeling en preventie van recidief DVT en PE | Dag 1 - 21 | 15 mg tweemaal daags | 30 mg |
| | Dag 22 en daarna | 20 mg eenmaal daags | 20 mg |
| Preventie van recidief DVT en PE | Na voltooiing van een behandeling van ten minste 6 maanden voor DVT of PE | 10 mg eenmaal daags of 20 mg eenmaal daags | 10 mg of 20 mg |

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

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

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

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

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

- Lichaamsgewicht van 30 tot 50 kg: een eenmaal daagse dosis van 15 mg rivaroxaban wordt aanbevolen. Dit is de dagelijkse maximumdosis.
- Lichaamsgewicht van 50 kg of meer: een eenmaal daagse dosis van 20 mg rivaroxaban wordt aanbevolen. Dit is de dagelijkse maximumdosis.

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 3 of 37 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

- Voor patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg moet de Samenvatting van de productkenmerken van rivaroxaban-granulaat voor orale suspensie worden geraadpleegd.

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

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

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

Overschakelen van vitamine K-antagonisten (VKA's) naar Rivaroxaban Krka

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

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

Overschakelen van Rivaroxaban Krka naar vitamine K-antagonisten (VKA's)

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

Bij patiënten die overschakelen van Rivaroxaban Krka naar een VKA, dient de VKA gelijktijdig te worden gegeven totdat de INR-waarde $\geq 2,0$ is. Gedurende de eerste twee dagen van de overschakelingsperiode dient de standaard aanvangsdosis VKA te worden gebruikt, daarna dient de dosis VKA op geleide van de gemeten INR-waarden te worden aangepast. Zolang patiënten zowel Rivaroxaban Krka als een VKA krijgen, moet de INR-waarde niet eerder dan 24 uur na de voorgaande dosis, maar vóór de volgende dosis Rivaroxaban Krka worden bepaald. Wanneer eenmaal is gestopt met Rivaroxaban Krka, kan de INR-waarde minimaal 24 uur na de laatste dosis betrouwbaar worden getest (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Pediatrische patiënten:

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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Overschakelen van parenterale antistollingsmiddelen naar Rivaroxaban Krka

Bij volwassen en pediatrische patiënten die tot dat moment een parenteraal antistollingsmiddel kregen, stop het parenterale antistollingsmiddel en start met Rivaroxaban Krka 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande toediening van het parenterale geneesmiddel (bijv. laagmoleculairgewichtheparines) zou worden gegeven, of op het moment dat een continu toegediend parenteraal geneesmiddel (bijv. intraveneuze, niet-gefractioneerde heparine) wordt stopgezet.

Overschakelen van Rivaroxaban Krka naar parenterale antistollingsmiddelen

Staak de behandeling met Rivaroxaban Krka en geefde eerste dosis parenteraal antistollingsmiddel op het moment dat de volgende dosis Rivaroxaban Krka zou moeten worden ingenomen.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Volwassenen:

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

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

- Voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren is de aanbevolen dosering eenmaal daags 15 mg (zie rubriek 5.2).
- Voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van recidief DVT en PE: patiënten dienen de eerste 3 weken te worden behandeld met tweemaal daags 15 mg. Daarna, wanneer de aanbevolen dosering 20 mg eenmaal daags is, dient een verlaging van de dosering van 20 mg eenmaal daags naar 15 mg eenmaal daags alleen te worden overwogen als men het risico op bloedingen voor de patiënt hoger inschat dan het risico op recidief DVT en PE. De aanbeveling voor het gebruik van 15 mg is gebaseerd op farmacokinetische modellering en is niet klinisch onderzocht (zie rubriek 4.4, 5.1 en 5.2).
Wanneer de aanbevolen dosering eenmaal daags 10 mg is, hoeft de aanbevolen dosering niet te worden aangepast.

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

Pediatrische patiënten

- Kinderen en adolescenten 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 (zie rubriek 5.2).
- Kinderen en adolescenten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min/1,73 m²): Rivaroxaban Krka wordt niet aanbevolen, omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

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

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van kinderen met leverinsufficiëntie.

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 5 of 37 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Oudere patiënten

Geen doseringsaanpassing (zie rubriek 5.2).

Lichaamsgewicht

een doseringsaanpassing voor volwassenen (zie rubriek 5.2).

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

Geslacht

Geen doseringsaanpassing (zie rubriek 5.2).

Patiënten die cardioversie ondergaan

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

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

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

Pediatrie patiënten

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

Wijze van toediening

Volwassenen

Rivaroxaban Krka is voor oraal gebruik.

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

Vermalen van tabletten

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

e vermalen Rivaroxaban Krka tablet mag ook via een maagsonde worden toegediend (zie rubriek 5.2 en 6.6).

Kinderen en adolescenten met een gewicht van 30 kg tot 50 kg

Rivaroxaban Krka is voor oraal gebruik.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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

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

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

Vermalen van tabletten

Voor patiënten die niet in staat zijn om de hele tabletten door te slikken, moet 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 appelmoes, en oraal toe te dienen.

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

4.3 Contra-indicaties

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

Actieve klinisch significante bloeding.

Letsel of een aandoening, die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding. Hierbij kan het gaan om huidige of recente zweervorming in het maagdarmkanaal, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico, recent hersen- of spinaalletsel, recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie, recente intracraniale bloeding, bekende of vermoede slokdarmvarices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.

Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen, zoals niet-gefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewichtheparines (enoxaparine, dalteparine enz.), heparine derivaten (fondaparinux enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran etexilaat, apixaban, enz.) wordt niet aanbevolen tenzij in het specifieke geval dat er van antistollingsmiddel wordt gewisseld (zie rubriek 4.2) of als UFH wordt gegeven in een dosering die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden (zie rubriek 4.5).

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

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Risico op bloedingen

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 7 of 37 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Zoals bij andere antistollingsmiddelen, dienen patiënten die Rivaroxaban Krka gebruiken zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen van een bloeding. Het wordt aanbevolen om bij een verhoogd risico op bloedingen dit met voorzichtigheid te gebruiken. Toediening van Rivaroxaban Krka dient gestaakt te worden als er ernstige bloedingen optreden (zie rubriek 4.9).

In klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijvoorbeeld epistaxis, gingivaal, gastro-intestinaal, urogenitaal, met inbegrip van abnormale vaginale of toegenomen menstruele bloedingen) en anemie vaker gezien tijdens een langdurige behandeling met rivaroxaban, in vergelijking met een behandeling met VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van het hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies en voor het kwantificeren van de klinische relevantie van manifest bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht.

Verskillende subgroepen van patiënten, zoals hieronder beschreven, hebben een verhoogd risico op bloedingen. Deze patiënten moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen en anemie (zie rubriek 4.8). Bij elke onverklaarbare daling van hemoglobine of van de bloeddruk moet gezocht worden naar een bloedingslocatie.

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

Pediatrie patiënten

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

Nierinsufficiëntie

Bij volwassen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) kunnen de plasmaconcentraties van rivaroxaban significant zijn verhoogd (gemiddeld met een factor 1,6), wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Rivaroxaban Krka door patiënten met creatinineklaring 15 - 29 ml/min wordt gebruikt. Het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min (zie rubriek 4.2 en 5.2). Bij patiënten met nierinsufficiëntie die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen moet Rivaroxaban Krka met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Rivaroxaban Krka wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min/1,73 m²), omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn.

Interactie met andere geneesmiddelen

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

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 8 of 37 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

over kinderen die gelijktijdig een systemische behandeling met sterke remmers van zowel CYP3A4 als Pgp krijgen (zie rubriek 4.5).

Zorgvuldigheid is vereist als patiënten gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), acetylsalicylzuur en trombocytenuitstroomremmers of selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's). Bij patiënten met een risico op een ulceratieve gastro-intestinale aandoening kan een geschikte profylactische behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.5 en 5.1).

Andere risicofactoren voor bloedingen

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

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

Patiënten met kanker

Patiënten met een maligne ziekte kunnen tegelijkertijd een hoger risico hebben op bloedingen en trombose. Het individuele voordeel van antitrombotische behandeling moet worden afgewogen tegen het risico op bloedingen bij patiënten met actieve kanker, afhankelijk van de tumorlocatie, de antineoplastische therapie en het stadium van de ziekte. Tumoren in het maag-darmkanaal of het urogenitale kanaal zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op bloedingen tijdens behandeling met rivaroxaban. Bij patiënten met maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen is het gebruik van rivaroxaban gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een klepprothese

Rivaroxaban mag niet worden gebruikt voor tromboprofylaxe bij patiënten die recent een transkatheter-aortakleppervanging (TAVR) hebben ondergaan. De veiligheid en werkzaamheid van rivaroxaban zijn niet onderzocht bij patiënten met een klepprothese; daarom zijn er geen gegevens die ondersteunen dat rivaroxaban adequate antistolling biedt in deze patiëntenpopulatie. Behandeling met rivaroxaban wordt voor deze patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met antifosfolipidesyndroom

Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen zoals rivaroxaban worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidesyndroom. In het bijzonder zou een behandeling met direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen bij patiënten die drievoudig positief zijn (voor lupus anticoagulans, anticardiolipine-antilichamen en anti- β 2-glycoproteïne 1-antilichamen) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd aantal recidiverende trombosevoorvallen in vergelijking met een behandeling met vitamine K-antagonisten.

Patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergaan

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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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

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

Spinale/epidurale anesthesie of punctie

Wanneer neuraxiale anesthesie (spinale/epidurale anesthesie) of een spinale/epidurale punctie wordt uitgevoerd, lopen patiënten die behandeld worden met antitrombotische 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 puncties. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van neurologische stoornissen (bv. gevoelloosheid of verzwakking van de benen, darm- of blaasdisfunctie). Als neurologische aantasting wordt opgemerkt, is een dringende diagnose en behandeling nodig. Voorafgaand aan neuraxiale interventie moet de arts de potentiële baten en de risico's afwegen bij patiënten die behandeld worden met antistollingsmiddelen of behandeld gaan worden met antistollingsmiddelen voor tromboprofylaxe. Er is geen klinische ervaring met het gebruik van 15 mg rivaroxaban in deze situaties.

m het potentiële risico op bloedingen te verminderen bij gelijktijdig gebruik van rivaroxaban en neuraxiale (epidurale/spinale) anesthesie of een spinale punctie, dient rekening te worden gehouden met het farmacokinetische profiel van rivaroxaban. Het plaatsen of verwijderen van een epidurale katheter of een lumbale punctie kan het beste worden uitgevoerd als het anticoagulerende effect van rivaroxaban als laag wordt ingeschat. Het exacte moment waarop het anticoagulerende effect voldoende laag is bij iedere patiënt is echter niet bekend en moet worden afgewogen tegen de urgentie van een diagnostische procedure. Gebaseerd op de algemene PK karakteristieken moet minimaal 2x de halfwaardetijd verstrijken voor het verwijderen van een epidurale katheter, d.w.z. minstens 18 uur bij jonge volwassen patiënten en 26 uur bij oudere patiënten na de laatste toediening van rivaroxaban (zie rubriek 5.2). Na verwijdering van de katheter moet er ten minste 6 uur verstrijken voordat de volgende dosis rivaroxaban wordt toegediend.

n het geval van traumatische punctie, moet de toediening van rivaroxaban worden uitgesteld met 24 uur.

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.

Doseringsaanbevelingen vóór en na invasieve ingrepen en chirurgische interventie

Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dient Rivaroxaban Krka 15 mg minimaal 24 uur vóór de interventie te worden gestopt, indien dit mogelijk is en gebaseerd op het klinische oordeel van de arts. Als de ingreep niet kan worden uitgesteld, dient het verhoogde risico van bloeding te worden afgewogen tegen de urgentie van de interventie.

Rivaroxaban Krka dient zo snel mogelijk na de invasieve ingreep of chirurgische interventie weer te worden gestart, op voorwaarde dat de klinische toestand dit toestaat en de behandelend arts heeft vastgesteld dat adequate hemostase is bereikt (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Op hogere leeftijd kan het risico op bloedingen toenemen (zie rubriek 5.2).

Huidreacties

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 10 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Ernstige huidreacties, waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse en het DRESS-syndroom, zijn waargenomen gedurende postmarketingsurveillance, geassocieerd met het gebruik van rivaroxaban (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het hoogste risico op deze reacties te hebben aan het begin van de behandeling: het begin van de reactie viel in de meerderheid van de gevallen in de eerste paar weken van de behandeling. Rivaroxaban moet onmiddellijk worden gestaakt bij de eerste verschijnselen van ernstige huiduitslag (in grootte toenemende, intense uitslag en/of blaarvorming), of enige andere tekenen van overgevoeligheid en het gelijktijdig optreden van mucosale laesies.

Informatie over hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

CYP3A4- en Pgp-remmers

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

Werkzame stoffen die slechts één van de eliminatieroutes van rivaroxaban, nl. CYP3A4 of Pgp, sterk remmen, kunnen in mindere mate de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen. Claritromycine (500 mg tweemaal daags), dat wordt gezien als een sterke CYP3A4-remmer en matige Pgp-remmer, leidde bijvoorbeeld tot een 1,5-voudige verhoging van de gemiddelde AUC-waarde van rivaroxaban en een 1,4-voudige verhoging van de C_{max} -waarde. De interactie met claritromycine is waarschijnlijk niet klinisch relevant voor de meeste patiënten, maar kan mogelijk significant zijn bij hoog-risicopatiënten. (Voor patiënten met nierinsufficiëntie: zie rubriek 4.4).

Erytromycine (500 mg driemaal daags), dat een matig sterke remmer is van CYP3A4 en Pgp, leidde tot een 1,3-voudige verhoging van de gemiddelde AUC-waarde en van de C_{max} voor rivaroxaban. De interactie met erytromycine is waarschijnlijk niet klinisch relevant voor de meeste patiënten, maar kan mogelijk significant zijn bij hoog-risicopatiënten.

Bij personen met lichte nierinsufficiëntie leidde erytromycine (driemaal daags 500 mg) tot een stijging van de gemiddelde AUC van rivaroxaban met een factor 1,8 en een stijging van de C_{max} met een factor 1,6 ten opzichte van personen met een normale nierfunctie. Bij personen met een matige nierinsufficiëntie leidde erytromycine tot een stijging van de gemiddelde AUC van rivaroxaban met een factor 2,0 en een stijging van de C_{max} met een factor 1,6 ten opzichte van personen met een normale nierfunctie. Het effect van erytromycine is additief op het effect van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

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

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 11 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

relevant voor de meeste patiënten, maar kan mogelijk significant zijn bij hoog-risicopatiënten. (Voor patiënten met nierinsufficiëntie: zie rubriek 4.4).

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

Anticoagulantia

Na gecombineerde toediening van enoxaparine (enkelvoudige dosis 40 mg) en rivaroxaban (enkelvoudige dosis 10 mg) werd een additief effect tegen stollingsfactor Xa-activiteit waargenomen, zonder enig extra effect op stollingstesten (PT, APTT). Enoxaparine had geen effect op de farmacokinetiek van rivaroxaban. Vanwege het verhoogde risico op bloedingen is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig behandelen van patiënten met andere anticoagulantia (zie rubriek 4.3 en 4.4).

NSAID's/trombocytenaggregatieremmers

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

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

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

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

SSRI's/SNRI's

Evenals bij andere anticoagulantia het geval is, kunnen patiënten een verhoogd risico hebben op een bloeding bij gelijktijdig gebruik met SSRI's of SNRI's vanwege het gemelde effect van SSRI's en SNRI's op trombocyten. Bij gelijktijdig gebruik in het klinische programma van rivaroxaban werden in alle behandelingsgroepen numeriek hogere percentages van een ernstige of niet-ernstige klinisch relevante bloeding waargenomen.

Warfarine

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

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

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

Er is geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen warfarine en rivaroxaban.

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 12 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en de sterke CYP3A4-inductor rifampicine leidde tot een afname van de gemiddelde AUC-waarde voor rivaroxaban met ongeveer 50%, met overeenkomstige afname van de farmacodynamische effecten. Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban met andere sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) kan ook leiden tot lagere plasmaconcentraties rivaroxaban. Daarom dient gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren te worden vermeden, tenzij de patiënt nauwlettend wordt geobserveerd op het optreden van klachten en symptomen van trombose.

Andere gelijktijdige behandelingen

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

Laboratoriumparameters

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid en werkzaamheid van rivaroxaban zijn niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vanwege de mogelijke reproductietoxiciteit, het inherente risico op bloedingen en de aanwijzingen dat rivaroxaban de placenta passeert, is Rivaroxaban Krka gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met rivaroxaban.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Rivaroxaban heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen als syncope (frequentie: soms) en duizeligheid (frequentie: vaak) zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten die deze bijwerkingen ervaren, mogen niet rijden en geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van rivaroxaban is beoordeeld in dertien fase III-hoofdonderzoeken (zie Tabel 1).

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 13 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

In totaal werden 69.608 volwassen patiënten in negentien fase III-onderzoeken en 488 pediatrische patiënten in twee fase II-onderzoeken en twee fase III-onderzoeken blootgesteld aan rivaroxaban.

Tabel 1: Aantal onderzochte patiënten, totale dagelijkse dosis en maximale behandelingsduur in fase III-onderzoeken bij volwassenen en kinderen

| Indicatie | Aantal patiënten* | Totale dagelijkse dosis | Maximale behandelingsduur |
|---|-------------------|--|---------------------------|
| Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangende operatie ondergingen | 6.097 | 10 mg | 39 dagen |
| Preventie van VTE bij medisch zieke patiënten | 3.997 | 10 mg | 39 dagen |
| Behandeling van diep-veneuze trombose (DVT), pulmonale embolie (PE) en preventie van recidieven | 6.790 | Dag 1 - 21: 30 mg Dag 22 en daarna: 20 mg Na tenminste 6 maanden: 10 mg of 20 mg | 21 maanden |
| Behandeling van VTE en preventie van recidief VTE bij voldragen neonaten en kinderen jonger dan 18 jaar na aanvang van een standaard antistollingsbehandeling | 329 | Dosis aangepast aan het lichaamsgewicht om een blootstelling te bereiken die vergelijkbaar is met de blootstelling waargenomen bij volwassenen die voor DVT werden behandeld met 20 mg rivaroxaban eenmaal daags | 12 maanden |
| Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren | 7.750 | 20 mg | 41 maanden |
| Preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten na een ACS | 10.225 | Respectievelijk 5 mg of 10 mg samen met óf ASA óf ASA plus clopidogrel of ticlopidine | 31 maanden |
| Preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met CHZ/ PAV | 18.244 | 5 mg samen met ASA, of 10 mg alleen | 47 maanden |
| | 3.256** | 5 mg samen met ASA | 42 maanden |

* Patiënten blootgesteld aan ten minste één dosis rivaroxaban

** Afkomstig van het VOYAGER PAD-onderzoek

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die rivaroxaban kregen, waren bloedingen (zie ook rubriek 4.4 en 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen' hieronder) (Tabel 2). De vaakst gemelde bloedingen waren epistaxis (4,5%) en hemorragie van het maagdarmkanaal (3,8%).

Tabel 2: Frequentie van voorvallen van bloedingen* en anemie bij patiënten die aan rivaroxaban werden blootgesteld in alle voltooide fase III-onderzoeken bij volwassenen en kinderen

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 14 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

| Indicatie | Om het even welke bloeding | Anemie |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangende operatie ondergingen | 6,8% van de patiënten | 5,9% van de patiënten |
| Preventie van veneuze trombo-embolie bij medisch zieke patiënten | 12,6% van de patiënten | 2,1% van de patiënten |
| Behandeling van DVT, PE en preventie van recidieven | 23% van de patiënten | 1,6% van de patiënten |
| Behandeling van VTE en preventie van recidief VTE bij voldragen neonaten en kinderen jonger dan 18 jaar na aanvang van een standaard antistollingsbehandeling | 39,5% van de patiënten | 4,6% van de patiënten |
| Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren | 28 per 100 patiëntjaren | 2,5 per 100 patiëntjaren |
| Preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten na een ACS | 22 per 100 patiëntjaren | 1,4 per 100 patiëntjaren |
| Preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met CHZ/PAV | 6,7 per 100 patiëntjaren | 0,15 per 100 patiëntjaren ** |
| | 8,38 per 100 patiëntjaren # | 0,74 per 100 patiëntjaren***# |

* Voor alle onderzoeken met rivaroxaban worden alle bloedingsvoorvallen verzameld, gerapporteerd en beoordeeld.

** In het COMPASS-onderzoek is de incidentie van anemie laag, omdat er een selectieve methode voor het verzamelen van bijwerkingen werd gebruikt.

*** Een selectieve methode voor het verzamelen van bijwerkingen werd gebruikt.

Afkomstig van het VOYAGER PAD-onderzoek.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

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

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 3: Alle bijwerkingen die zijn gemeld bij volwassen patiënten in klinische fase III-studies of tijdens postmarketinggebruik* en bij pediatrie patiënten in twee fase II-studies en twee fase III-studies

| Vaak | Zelden | Zelden | Zeer zelden | Niet bekend |
|--|---|--------|---------------|-------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | | | |
| Anemie (incl. betreffende laboratoriumwaarden) | Trombocytose (incl. verhoogde plaatjestelling) ^A , trombocytopenie | | | |
| Immuunsysteemaandoeningen | | | | |
| | Allergische reactie, | | Anafylactisch | |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| | allergische dermatitis, angio-oedeem en allergisch oedeem | | e reacties, inclusief anafylactische shock | |
| Zenuwstelselaandoeningen | | | | |
| Duizeligheid, hoofdpijn | Cerebrale en intracraniale hemorragie, syncope | | | |
| Oogaandoeningen | | | | |
| Hemorragie van de ogen (incl. conjunctivale hemorragie) | | | | |
| Hartaandoeningen | | | | |
| | Tachycardie | | | |
| Bloedvataandoeningen | | | | |
| Hypotensie, hematoom | | | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | | |
| Epistaxis, bloed ophoesten | | | Eosinofiele pneumonie | |
| Maagdarmstelselaandoeningen | | | | |
| Tandvleesbloeding, hemorragie van het maagdarmkanaal (incl. rectale hemorragie), abdominale en gastro-intestinale pijn, dyspepsie, misselijkheid, obstipatie ^A , diarree, braken ^A | Droge mond | | | |
| Lever- en galaandoeningen | | | | |
| Verhoogde transaminases | Leverfunctiestoornissen, verhoogd bilirubine, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed ^A , verhoogd GGT ^A | Geelzucht, verhoogd geconjugeerd bilirubine (al dan niet gepaard gaande met verhoogde ALAT-waarden), cholestase, hepatitis (incl. hepatocellulaire schade) | | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | | |
| Pruritus (incl. zeldzame gevallen van gegeneraliseerde pruritus), | Urticaria | | Stevens-Johnsonsyndroom/ toxische epidermale | |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

| | | | | |
|---|--|--|---------------------------|---|
| huiduitslag, ecchymose, cutane en subcutane hemorragie | | | necrolyse, DRESS-syndroom | |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | | | |
| Pijn in de extremiteiten ^A | Hemartrose | Spierhemorragie | | Compartiment-syndroom secundair aan een bloeding |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | | |
| Urogenitale hemorragie (incl. hematurie en menorragie ^B), verminderde nierfunctie (incl. verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum) | | | | Nierfalen/ acuut nierfalen secundair aan een bloeding welke kan leiden tot hypoperfusie, nefropathie gerelateerd aan antistollingsmidde l |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | | |
| Koorts ^A , perifere oedeem, verminderde algehele kracht en energie (incl. vermoeidheid en asthenie) | Zich onwel voelen (incl. malaise) | Gelokaliseerd oedeem ^A | | |
| Onderzoeken | | | | |
| | Verhoogd LDH ^A , verhoogd lipase ^A , verhoogd amylase ^A | | | |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | | | | |
| Postprocedurele hemorragie (incl. postoperatieve anemie en wondhemorragie), contusie, wondsecretie ^A | | Vasculair pseudoaneurysma ^C | | |

A: waargenomen bij preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangende operatie ondergaan

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

C: waargenomen als soms bij preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten na een ACS (na een percutane coronaire interventie)

* In geselecteerde fase III-onderzoeken werd een vooraf gespecificeerde, selectieve methode voor het verzamelen van bijwerkingen gebruikt. De incidentie van bijwerkingen nam niet toe en na analyse van deze onderzoeken werd geen nieuwe bijwerking vastgesteld.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 17 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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

Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij bepaalde patiëntengroepen, bijvoorbeeld bij patiënten met ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is en/of die gelijktijdig een behandeling krijgen die de hemostase beïnvloedt (zie rubriek 4.4 'Risico op bloedingen'). Menstruele bloedingen kunnen intensiever worden en/of langer duren. Bloedingscomplicaties kunnen zich uiten in zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspnoe en onverklaarde shock. In sommige gevallen zijn symptomen van cardiale ischemie zoals angina pectoris als gevolg van anemie waargenomen.

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

Pediatrische patiënten

Behandeling van VTE en preventie van recidief VTE

De veiligheidsbeoordeling bij kinderen en adolescenten is gebaseerd op de veiligheidsgegevens van twee open-label fase II-studies en één open-label fase III-studie met actieve comparator bij pediatrie patiënten vanaf de geboorte tot een leeftijd jonger dan 18 jaar. Doorgaans waren de veiligheidsbevindingen voor de diverse pediatrie leeftijdsgroepen vergelijkbaar tussen rivaroxaban en de comparator. Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel bij de 412 kinderen en adolescenten die met rivaroxaban werden behandeld, vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de volwassen populatie en was het consistent voor alle leeftijdssubgroepen, hoewel de beoordeling beperkt is vanwege het kleine aantal patiënten.

Bij pediatrie patiënten werden hoofdpijn (zeer vaak; 16,7%), koorts (zeer vaak; 11,7%), epistaxis (zeer vaak; 11,2%), braken (zeer vaak; 10,7%), tachycardie (vaak; 1,5%), verhoogd bilirubine (vaak; 1,5%) en verhoogd geconjugeerd bilirubine (soms; 0,7%) frequenter gemeld dan bij volwassenen. In overeenstemming met de volwassen populatie werd menorrhagie na menarche waargenomen bij 6,6% (vaak) van de vrouwelijke adolescenten. Trombocytopenie, zoals waargenomen in de postmarketingervaring bij de volwassen populatie, kwam vaak (4,6%) voor in klinische studies met kinderen. De bijwerkingen bij pediatrie patiënten waren voornamelijk licht tot matig ernstig.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 18 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

4.9 Overdosering

Bij volwassenen zijn zeldzame gevallen van overdosering tot maximaal 1.960 mg gemeld. In geval van overdosering moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op bloedingscomplicaties of andere bijwerkingen (zie hieronder “Behandeling van een bloeding”). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij kinderen. Vanwege gelimiteerde absorptie wordt een plafond-effect zonder verdere stijging van de gemiddelde plasmaconcentratie verwacht bij suprathérapeutische doses van 50 mg rivaroxaban of meer bij volwassenen, maar er zijn geen gegevens beschikbaar over suprathérapeutische doses bij kinderen.

Een specifiek reverterend middel (andexanet alfa) dat de farmacodynamische effecten van rivaroxaban tegengaat, is beschikbaar voor volwassenen, maar is niet vastgelegd voor kinderen (zie de samenvatting van de productkenmerken vanandexanet alfa).

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

Behandeling van een bloeding

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

Als een bloeding niet onder controle gebracht kan worden door bovengenoemde maatregelen, dient toediening van, hetzij een specifieke factor Xa-remmer-reverterend middel (andexanet alfa), dat de farmacodynamische effecten van rivaroxaban tegengaat, of een specifiek procoagulans middel, zoals protrombinecomplex-concentraat (PCC), geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (APCC) of recombinant-factor VIIa (rFVIIa), te worden overwogen. Er is echter momenteel zeer weinig klinische ervaring met het gebruik van deze geneesmiddelen bij volwassenen en bij kinderen die rivaroxaban krijgen. De aanbeveling is ook gebaseerd op beperkte niet-klinische gegevens. Herdosering van recombinant-factor VIIa moet worden overwogen en getitreerd afhankelijk van de verbetering van de bloeding. Bij ernstige bloedingen moet een consult bij een stollingsexpert worden overwogen, indien deze op lokatie aanwezig is (zie rubriek 5.1).

Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de antistollingswerking van rivaroxaban. Er is beperkte ervaring met tranexaminezuur en geen ervaring met aminocapronzuur en aprotinine bij volwassenen die rivaroxaban krijgen. Er is geen ervaring over het gebruik van deze middelen bij kinderen die rivaroxaban krijgen. Er is geen wetenschappelijke grond voor de werkzaamheid van, noch ervaring met het gebruik van het systemische hemostaticum desmopressine bij personen die rivaroxaban krijgen. Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is rivaroxaban naar verwachting niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 19 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische middelen, directe factor Xa remmers, ATC-code: B01AF01

Werkingsmechanisme

Rivaroxaban is een zeer selectieve directe factor Xa-remmer met orale biologische beschikbaarheid. Remming van factor Xa onderbreekt de intrinsieke en extrinsieke route van de bloedstollingscascade, met als gevolg remming van zowel de trombineformatie als de stolselvorming. Rivaroxaban remt trombine (geactiveerd factor II) niet en er is geen effect op bloedplaatjes aangetoond.

Farmacodynamische effecten

Er werd een dosisafhankelijke remming van factor Xa-activiteit waargenomen bij de mens. De protrombintijd (PT) wordt dosisafhankelijk beïnvloed door rivaroxaban, en heeft een hoge correlatie met de plasmaconcentraties (r-waarde 0,98) wanneer Neoplastine in de bepaling wordt gebruikt. Andere reagentia zullen andere resultaten opleveren. De aflezing van de PT dient in seconden te gebeuren, omdat de INR alleen is gekalibreerd en gevalideerd voor cumarinen en niet kan worden gebruikt voor andere anticoagulantia.

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

Bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die rivaroxaban kregen voor de preventie van CVA en systemische embolie varieerden de 5/95 percentielen voor PT (Neoplastine) 1 – 4 uur na inname van de tablet (d.w.z. op het moment van maximaal effect) bij de patiënten behandeld met eenmaal daags 20 mg van 14 s tot 40 s en bij patiënten met matige nierinsufficiëntie die werden behandeld met eenmaal daags 15 mg van 10 s tot 50 s. Voor de dalwaarde (16 - 36 uur na inname van de tablet) varieerden de 5/95 percentielen bij patiënten die werden behandeld met eenmaal daags 20 mg van 12 tot 26 s en bij patiënten met matige nierinsufficiëntie die werden behandeld met eenmaal daags 15 mg van 12 tot 26 s.

In een klinische farmacologische studie naar het terugdraaien van de farmacodynamische effecten van rivaroxaban bij gezonde volwassen proefpersonen (n=22), werden de effecten van een eenmalige dosis (50 IU/kg) van 2 verschillende typen PCC's, een 3-factor PCC (Factor II, IX en X) en een 4-factor PCC (Factor II, VII, IX en X), onderzocht. De 3-factor PCC verlaagde de gemiddelde Neoplastin PT-waarden met circa 1,0 seconde binnen 30 minuten, vergeleken met een verlaging van ongeveer 3,5 seconden die waargenomen werd bij de 4-factor PCC. Daarentegen had de 3-factor PCC een groter en sneller algemeen effect op het terugdraaien van veranderingen in endogene trombineaanmaak dan de 4-factor PCC (zie rubriek 4.9).

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

Pediatrie patiënten

PT (neoplastinereagens), APTT en anti-Xa-assay (met een gekalibreerde kwantitatieve test) geven bij kinderen een nauwe correlatie met plasmaconcentraties. De correlatie tussen anti-Xa en plasmaconcentraties is lineair met een helling dicht bij 1. Individuele discrepanties met hogere of lagere anti-Xa-waarden, vergeleken met de overeenstemmende plasmaconcentraties, kunnen voorkomen. Tijdens een klinische behandeling met rivaroxaban hoeven stollingsparameters niet routinematig te worden gecontroleerd. Indien echter klinisch geïndiceerd, kunnen rivaroxabanconcentraties worden gemeten met gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa-testen in

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 20 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

mcg/l (zie Tabel 13 in rubriek 5.2 voor bereiken van waargenomen plasmaconcentraties van rivaroxaban bij kinderen). Er moet rekening worden gehouden met de onderste grens van kwantificaties wanneer de anti-Xa-test wordt gebruikt voor het kwantificeren van plasmaconcentraties van rivaroxaban bij kinderen. Er is geen drempel vastgelegd voor werkzaamheids- of veiligheidsvoorvallen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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

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

Bij patiënten in de warfarinegroep waren de INR-waarden gemiddeld 55% van de tijd (mediaan 58%; interkwartielafstand 43 tot 71) in de therapeutische range (2,0 tot 3,0). Het effect van rivaroxaban verschilde niet tussen centra gegroepeerd in kwartielen van gelijke grootte naar het niveau van de TTR (Time in Target INR Range van 2,0 - 3,0) (P=0,74 voor interactie). In centra in het hoogste kwartiel was de Hazard Ratio (HR) van rivaroxaban versus warfarine 0,74 (95% BI, 0,94 - 1,12).

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

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

| Onderzoekspopulatie | ITT-analyse van werkzaamheid bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren | | |
|---|--|---|---|
| | Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg (eenmaal daags 15 mg voor patiënten met matige nierinsufficiëntie) Event rate (100 pat.jr.) | Warfarine getitreerd tot streef-INR-waarde van 2,5 (therapeutisch bereik 2,0 tot 3,0) Event rate (100 pat.jr.) | HR (95% BI) p-waarde voor superioriteit |
| CVA en niet-CZS-systemische embolie | 269 (2,12) | 306 (2,42) | 0.88 (0,74 – 1,03) 0,117 |
| CVA, niet-CZS-systemische embolie en vasculair overlijden | 572 (4,51) | 609 (4,81) | 0.94 (0,84 – 1,05) 0,265 |
| CVA, niet-CZS- | 659 | 709 | 0.93 |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

| | | | |
|---|---------------|---------------|--------------------------------|
| systemische embolie, vasculair overlijden en MI | (5,24) | (5,65) | (0,83 – 1,03) 0,158 |
| CVA | 253 (1,99) | 281 (2,22) | 0,90 (0,76 – 1,07) 0,221 |
| Niet-CZS-systemische embolie | 20 (0,16) | 27 (0,21) | 0,74 (0,42 – 1,32) 0,308 |
| MI | 130 (1,02) | 142 (1,11) | 0,91 (0,72 – 1,16) 0,464 |

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

| Onderzoekspopulatie | Patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren ^{a)} | | |
|--|--|---|-----------------------------|
| | Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg (eenmaal daags 15 mg voor patiënten met matige nierinsufficiëntie) Event rate (100 pat.jr.) | Warfarine getitreerd tot streef-INR-waarde van 2,5 (therapeutisch bereik 2,0 tot 3,0) Event rate (100 pat.jr.) | HR (95% BI) p-waarde |
| Ernstige en niet-ernstige klinisch relevante bloeding | 1.475 (14,91) | 1.449 (14,52) | 1,03 (0,96 – 1,11) 0,442 |
| Ernstige bloeding | 395 (3,60) | 386 (3,45) | 1,04 (0,90 – 1,20) 0,576 |
| Overlijden door bloeding* | 27 (0,24) | 55 (0,48) | 0,50 (0,31 – 0,79) 0,003 |
| Kritische orgaanbloeding* | 91 (0,82) | 133 (1,18) | 0,69 (0,53 – 0,91) 0,007 |
| Intracraniale hemorragie* | 55 (0,49) | 84 (0,74) | 0,67 (0,47 – 0,93) 0,019 |
| Hemoglobinedaling* | 305 (2,77) | 254 (2,26) | 1,22 (1,03 – 1,44) 0,019 |
| Transfusie van 2 of meer eenheden erythrocytenconcentraat of volbloed* | 183 (1,65) | 149 (1,32) | 1,25 (1,01 – 1,55) 0,044 |
| Niet-ernstige klinisch relevante bloeding | 1.185 (11,80) | 1.151 (11,37) | 1,04 (0,96 – 1,13) 0,345 |
| Mortaliteit, alle oorzaken | 208 (1,87) | 250 (2,21) | 0,85 (0,70 – 1,02) 0,073 |

a) Veiligheidspopulatie, on treatment

* Nominaal significant

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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

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

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

Patiënten die cardioversie ondergaan

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

Patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergaan

Een gerandomiseerde, open-label, multicenter studie (PIONEER AF-PCI) werd uitgevoerd bij 2.124 patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergingen vanwege primaire atherosclerose om de veiligheid tussen twee rivaroxaban behandelregimes en een VKA behandelregime te vergelijken. Patiënten werden willekeurig toegewezen op een 1:1:1 manier voor een behandeling van totaal 12 maanden. Patiënten met een voorgeschiedenis van beroerte of TIA werden uitgesloten.

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

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 23 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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

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

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

Het klinische programma met rivaroxaban is opgezet om de werkzaamheid van rivaroxaban bij de initiële en de voortgezette behandeling van acute DVT en PE en bij de preventie van recidieven aan te tonen.

Meer dan 12.800 patiënten werden onderzocht in vier gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische fase III-onderzoeken (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension en Einstein Choice) en additioneel werd een vooraf bepaalde gepoolde analyse van de Einstein DVT- en Einstein PE-onderzoeken uitgevoerd. De totale, gecombineerde behandelduur was in alle onderzoeken tot maximaal 21 maanden.

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

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

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

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

Bij zowel het Einstein DVT- als het Einstein PE-onderzoek bestond het behandelregime van de comparator uit enoxaparine dat ten minste 5 dagen werd toegediend in combinatie met een behandeling met een vitamine K-antagonist, totdat de PT/INR binnen het therapeutische bereik viel ($\geq 2,0$). De behandeling werd voortgezet met een vitamine K-antagonist, waarvan de dosis zo werd aangepast dat de PT/INR-waarden binnen het therapeutisch bereik van 2,0 tot 3,0 bleven.

In het Einstein Extension-onderzoek werden 1.197 patiënten met DVT of PE onderzocht voor de preventie van recidief DVT en PE. De behandelduur bedroeg een additionele 6 tot 12 maanden bij patiënten die reeds een behandeling van 6 tot 12 maanden voor een veneuze trombo-embolie hadden ondergaan en was afhankelijk van het klinische oordeel van de onderzoeker. Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg werd vergeleken met placebo.

Einstein DVT, Einstein PE en Einstein Extension gebruikten dezelfde vooraf gedefinieerde primaire en secundaire eindpunten voor de werkzaamheid. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was symptomatisch, recidief VTE, gedefinieerd als de samenstelling van recidief DVT of fatale of niet-fatale PE. Het secundaire eindpunt voor de werkzaamheid was gedefinieerd als de samenstelling van recidief DVT, niet-fatale PE en mortaliteit door alle oorzaken.

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 24 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

In het Einstein Choice-onderzoek werden 3.396 patiënten met bevestigde symptomatische DVT en/of PE die een antistollingsbehandeling van 6 tot 12 maanden hadden ondergaan, onderzocht voor de preventie van fatale PE of niet-fataal, symptomatisch recidief DVT of PE. Patiënten met een indicatie voor voortgezette antistollingsbehandeling met een therapeutische dosering werden uitgesloten van het onderzoek. De behandelduur was tot 12 maanden, afhankelijk van de individuele randomisatiedatum (mediaan: 351 dagen). Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg en rivaroxaban eenmaal daags 10 mg werden vergeleken met eenmaal daags 100 mg acetylsalicylzuur.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was symptomatisch, recidief VTE, gedefinieerd als de samenstelling van recidief DVT of fatale of niet-fatale PE.

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

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

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

| Onderzoekspopulatie | 3.449 patiënten met symptomatische acute diepveneuze trombose | |
|---|--|--|
| Behandeldosering en -duur | rRivaroxaban^{a)} 3, 6 of 12 maanden N=1.731 | Enoxaparine/VKA^{b)} 3, 6 of 12 maanden N=1.718 |
| Symptomatische recidief VTE* | 36 (2,1%) | 51 (3,0%) |
| Symptomatische recidief PE | 20 (1,2%) | 18 (1,0%) |
| Symptomatische recidief DVT | 14 (0,8%) | 28 (1,6%) |
| Symptomatische PE en DVT | 1 (0,1%) | 0 |
| Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten | 4 (0,2%) | 6 (0,3%) |
| Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding | 139 (8,1%) | 138 (8,1%) |
| Ernstige bloeding | 14 (0,8%) | 20 (1,2%) |

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

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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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

In het Einstein PE-onderzoek (zie Tabel 7) werd aangetoond dat rivaroxaban non-inferieur was aan enoxaparine/VKA op basis van het primaire resultaat voor de werkzaamheid ($p = 0,0026$ (test voor non-inferioriteit); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Het vooraf gespecificeerde netto klinische voordeel (primaire resultaat voor de werkzaamheid plus ernstige bloeding) werd gerapporteerd met een HR van 0,849 ((95% BI: 0,633 – 1,139), nominale p-waarde $p = 0,275$). Gemiddeld lagen de INR-waarden 63% van de tijd in de therapeutische range tijdens de gemiddelde behandelduur van 215 dagen en 57%, 62% en 65% van de tijd voor de groepen die respectievelijk 3, 6 en 12 maanden behandeling kregen toegewezen. In de enoxaparine/VKA-groep was er geen duidelijke relatie tussen het gemiddelde niveau van de TTR (Time in Target INR Range van 2,0 – 3,0) in centra gegroepeerd in tertielen van gelijke grootte en de incidentie van recidief VTE ($P=0,082$ voor interactie). In centra in het hoogste tertiel was de HR van rivaroxaban versus warfarine 0,642 (95% BI: 0,277 – 1,484).

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

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

| Onderzoekspopulatie | 4.832 patiënten met symptomatische acute PE | |
|---|--|--|
| Behandeldosering en -duur | Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 of 12 maanden N=2.419 | Enoxaparine/VKA ^{b)} 3, 6 of 12 maanden N=2.413 |
| Symptomatische recidief VTE* | 50 (2,1%) | 44 (1,8%) |
| Symptomatische recidief PE | 23 (1,0%) | 20 (0,8%) |
| Symptomatische recidief DVT | 18 (0,7%) | 17 (0,7%) |
| Symptomatische PE en DVT | 0 | 2 ($<0,1\%$) |
| Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten | 11 (0,5%) | 7 (0,3%) |
| Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding | 249 (10,3%) | 274 (11,4%) |
| Ernstige bloeding | 26 (1,1%) | 52 (2,2%) |

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

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

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

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

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

| Onderzoekspopulatie | 8.281 patiënten met symptomatische acute DVT of PE | |
|---------------------------|--|-------------------------------|
| Behandeldosering en -duur | Rivaroxaban ^{a)} | Enoxaparine/VKA ^{b)} |
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 26 of 37 |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

| | 3, 6 of 12 maanden N=4.150 | 3, 6 of 12 maanden N=4.131 |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Symptomatische recidief VTE* | 86 (2,1%) | 95 (2,3%) |
| Symptomatische recidief PE | 43 (1,0%) | 38 (0,9%) |
| Symptomatische recidief DVT | 32 (0,8%) | 45 (1,1%) |
| Symptomatische PE en DVT | 1 (<0,1%) | 2 (<0,1%) |
| Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten | 15 (0,4%) | 13 (0,3%) |
| Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding | 388 (9,4%) | 412 (10,0%) |
| Ernstige bloeding | 40 (1,0%) | 72 (1,7%) |

- a) Drie weken rivaroxaban tweemaal daags 15 mg en daarna eenmaal daags 20 mg
b) Ten minste 5 dagen enoxaparine in overlap met VKA, gevolgd door alleen VKA
* $p < 0,0001$ (non-inferioriteit t.o.v. de vooraf gespecificeerde HR van 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

In het Einstein Extension-onderzoek (zie Tabel 9) was rivaroxaban superieur aan placebo op basis van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid. Voor het primaire eindpunt voor veiligheid (ernstige bloeding) was er een niet-significante, numeriek hogere incidentie bij patiënten die werden behandeld met rivaroxaban eenmaal daags 20 mg dan bij placebo. Het secundaire eindpunt voor veiligheid (ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding) toonde hogere incidentiepercentages bij patiënten die werden behandeld met rivaroxaban eenmaal daags 20 mg dan bij placebo.

Tabel 9: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van fase III Einstein Extension

| Onderzoekspopulatie | 1.197 patiënten gingen door met de behandeling en preventie van recidief veneuze trombo-embolie | |
|---|--|--|
| Behandeldosering en -duur | Rivaroxaban^{a)} 6 of 12 maanden N=602 | Placebo 6 of 12 maanden N=594 |
| Symptomatische recidief VTE* | 8 (1,3%) | 42 (7,1%) |
| Symptomatische recidief PE | 2 (0,3%) | 13 (2,2%) |
| Symptomatische recidief DVT | 5 (0,8%) | 31 (5,2%) |
| Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten | 1 (0,2%) | 1 (0,2%) |
| Ernstige bloeding | 4 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| Klinisch relevante niet-ernstige bloeding | 32 (5,4%) | 7 (1,2%) |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

- a) Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg
 * $p < 0,0001$ (superioriteit); HR: 0,185 (0,087 – 0,393)

In het Einstein Choice-onderzoek (zie Tabel 10) waren rivaroxaban 20 mg en 10 mg beide superieur t.o.v. 100 mg acetylsalicylzuur voor het primaire eindpunt voor werkzaamheid. Het belangrijkste eindpunt voor veiligheid (voorvallen van ernstige bloeding) was vergelijkbaar voor patiënten die werden behandeld met rivaroxaban eenmaal daags 20 mg, eenmaal daags 10 mg en 100 mg acetylsalicylzuur.

Tabel 10: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van fase III-Einstein Choice

| Onderzoekspopulatie | 3.396 patiënten gingen door met de preventie van recidief veneuze trombo-embolie | | |
|--|--|--|---------------------------------------|
| Behandeldosering | Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg N = 1.107 | Rivaroxaban eenmaal daags 10 mg N = 1.127 | ASA eenmaal daags 100 mg N = 1.131 |
| Behandelduur mediaan [interkwartiel bereik] | 349 [189-362] dagen | 353 [190-362] dagen | 350 [186-362] dagen |
| Symptomatische recidief VTE | 17 (1,5%)* | 13 (1,2%)** | 50 (4,4%) |
| Symptomatische recidief PE | 6 (0,5%) | 6 (0,5%) | 19 (1,7%) |
| Symptomatische recidief DVT | 9 (0,8%) | 8 (0,7%) | 30 (2,7%) |
| Fatale PE/overlijden waarbij PE niet kan worden uitgesloten | 2 (0,2%) | 0 (0,0%) | 2 (0,2%) |
| Symptomatische recidief VTE, MI, CVA, of niet-CZS systemische embolie | 19 (1,7%) | 18 (1,6%) | 56 (5,0%) |
| Ernstige bloeding | 6 (0,5%) | 5 (0,4%) | 3 (0,3%) |
| Klinisch relevante niet-ernstige bloeding | 30 (2,7) | 22 (2,0) | 20 (1,8) |
| Symptomatische recidief VTE of ernstige bloeding (netto klinisch voordeel) | 23 (2,1%)+ | 17 (1,5%)++ | 53 (4,7%) |

* $p < 0,001$ (superioriteit) rivaroxaban eenmaal daags 20 mg t.o.v. ASA eenmaal daags 100 mg; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)

** $p < 0,001$ (superioriteit) rivaroxaban eenmaal daags 10 mg t.o.v. ASA eenmaal daags 100 mg; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)

+ Rivaroxaban eenmaal daags 20 mg t.o.v. ASA eenmaal daags 100 mg; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), $p = 0,0009$ (nominaal)

++ Rivaroxaban eenmaal daags 10 mg t.o.v. ASA eenmaal daags 100 mg; HR = 0,32 (0,18 - 0,55), $p < 0,0001$ (nominaal)

In aanvulling op het fase III EINSTEIN-programma werd een prospectief, non-interventie, open-label cohortstudie (XALIA) uitgevoerd met centrale beoordeling van de uitkomsten waaronder terugkerende

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

VTE, ernstige bloedingen en overlijden. Er werden 5.142 patiënten met acute DVT geïncludeerd om het langetermijnveiligheidsprofiel van rivaroxaban te onderzoeken in vergelijking met de groep die antistollingsbehandeling ontving conform de standaardprocedure in de klinische praktijk.

De percentages voor ernstige bloedingen, terugkerende VTE en mortaliteit ongeacht de oorzaak met rivaroxaban bedroegen respectievelijk 0,7%, 1,4% en 0,5%. Er was sprake van verschillen wat betreft patiëntkenmerken bij baseline zoals leeftijd, kanker en nierfunctiestoornis. Om de bij baseline gemeten verschillen te corrigeren werd een vooraf gespecificeerde gestratificeerde propensity-score analyse uitgevoerd maar desondanks kunnen de resultaten beïnvloed worden door resterende confounding. Gecorrigeerde HR's voor rivaroxaban in vergelijking met die voor standaardprocedures betreffende ernstige bloedingen, terugkerende VTE en mortaliteit ongeacht de oorzaak waren respectievelijk 0,77 (95% BI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% BI 0,54 - 1,54) en 0,51 (95% BI 0,24 - 1,07).

patiënten die in de klinische praktijk werden waargenomen, komen overeen met het vastgestelde veiligheidsprofiel voor deze indicatie.

In een post-autorisatie, non-interventionele studie onder meer dan 40.000 patiënten zonder een voorgeschiedenis van kanker uit vier landen, werd rivaroxaban voorgeschreven voor de behandeling of preventie van DVT en PE. Symptomatische/klinisch duidelijke VTE/trombo-embolische voorvallen leidend tot ziekenhuisopname varieerden van 0,64 (95%-BI 0,40 - 0,97) per 100 patiëntjaren in het Verenigd Koninkrijk tot 2,30 (95%-BI 2,11 - 2,51) per 100 patiëntjaren voor Duitsland. Bloedingen leidend tot ziekenhuisopname per 100 patiëntjaren kwamen voor bij 0,31 (95%-BI 0,23 - 0,42) voor intracraniale bloeding, 0,89 (95%-BI 0,67 - 1,17) voor gastro-intestinale bloeding, 0,44 (95%-BI 0,26 - 0,74) voor urogenitale bloeding en 0,41 (95%-BI 0,31 - 0,54) voor andere bloedingen.

Pediatrische patiënten

Behandeling van VTE en preventie van recidief VTE bij pediatrische patiënten

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

Het fase III-onderzoek EINSTEIN Junior was een gerandomiseerd, open-label, multicenter klinisch onderzoek met actieve comparator bij 500 pediatrische patiënten (vanaf de geboorte tot < 18 jaar) met bevestigde acute VTE.

276 kinderen hadden een leeftijd van 12 tot < 18 jaar, 101 kinderen een leeftijd van 6 tot < 12 jaar, 69 kinderen een leeftijd van 2 tot < 6 jaar en 54 kinderen waren < 2 jaar.

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

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

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 29 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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

De belangrijkste werkzaamheidsuitkomst was symptomatische recidief VTE. De belangrijkste veiligheidsuitkomst was de samenstelling van ernstige bloeding en klinisch relevante niet-ernstige bloeding (*clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB). Alle werkzaamheids- en veiligheidsuitkomsten werden centraal beoordeeld door een onafhankelijke commissie die geblindeerd was voor de toegewezen behandeling. De werkzaamheids- en veiligheidsresultaten worden weergegeven in Tabel 11 en Tabel 12 hieronder.

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

Tabel 11: Werkzaamheidsresultaten aan het einde van de behandelperiode in het hoofdonderzoek

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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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

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

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

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

Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van rivaroxaban was grotendeels vergelijkbaar tussen de pediatrie patiënten met VTE en de volwassen populatie met DVT/PE. Echter het aantal personen met een bloeding was hoger in de pediatrie populatie met VTE vergeleken met de volwassen populatie met DVT/PE.

Patiënten met een hoog risico van drievoudig positief antifosfolipidesyndroom

In opdracht van de onderzoeker werd in een gerandomiseerde, multicenter open-labelstudie met geblindeerde eindpunttoekenning rivaroxaban vergeleken met warfarine bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidesyndroom en met een hoog risico op trombo-embolische voorvallen (positief voor alle drie antifosfolipidetests: lupus anticoagulans, anticardiolipine-antilichamen en anti- β 2-glycoproteïne 1-antilichamen). De studie werd voortijdig beëindigd na de opname van 120 patiënten wegens een te groot aantal voorvallen bij patiënten in de rivaroxabangroep. Gemiddelde follow-up was 569 dagen. 59 patiënten werden gerandomiseerd op rivaroxaban 20 mg (15 mg voor patiënten met een creatinineklaring (crCl) <50 mL/min) en 61 op warfarine (INR 2.0-3.0). Bij 12% van de patiënten die rivaroxaban kregen, deden zich trombo-embolische voorvallen voor (4 hersen- en 3 hartinfarcten). Onder patiënten die warfarine kregen, werden geen incidenten gemeld. Ernstige bloedingen deden zich voor bij 4 patiënten (7%) in de rivaroxabangroep en 2 patiënten (3%) in de warfarinegroep.

Pediatrie patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

De orale absorptie van rivaroxaban is vrijwel volledig en de orale biologische beschikbaarheid is hoog (80 - 100%) voor de dosis van een tablet van 2,5 mg en 10 mg, ongeacht de nuchterheids-/voedingsconditie. Inname met voedsel heeft geen effect op de AUC of de C_{max} van rivaroxaban bij de 2,5 mg en 10 mg dosis.

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

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 31 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

tabletten met voedsel werden ingenomen, werden verhogingen van de gemiddelde AUC-waarde met 39% waargenomen ten opzichte van inname van tabletten onder nuchtere omstandigheden. Dit wijst op een vrijwel volledige absorptie en hoge orale biologische beschikbaarheid. Rivaroxaban 15 mg en 20 mg dienen met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van rivaroxaban is bij benadering lineair tot aan ongeveer 15 mg eenmaal daags onder nuchtere omstandigheden. Wanneer de patiënt voedsel heeft ingenomen, vertoonden rivaroxaban 10 mg, 15 mg en 20 mg tabletten evenredige dosisafhankelijkheid. Bij hogere doses laat rivaroxaban oplossingsgelimiteerde absorptie zien met een verlaagde biologische beschikbaarheid en een verlaagde absorptiesnelheid bij een verhoogde dosis.

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

De absorptie van rivaroxaban is afhankelijk van de plaats waar het in het maagdarmkanaal vrijkomt. Er is een afname van de AUC en de C_{max} van respectievelijk 29% en 56% gerapporteerd ten opzichte van tabletten, wanneer rivaroxaban-granulaat vrijkomt in het proximale deel van de dunne darm. De blootstelling is nog meer verlaagd wanneer rivaroxaban vrijkomt in het distale deel van de dunne darm of in het colon ascendens. Daarom dient toediening van rivaroxaban distaal van de maag te worden vermeden, omdat dit kan leiden tot verlaagde absorptie en hieraan gerelateerde verlaagde blootstelling aan rivaroxaban.

De biologische beschikbaarheid (AUC en C_{max}) was, ten opzichte van een hele tablet, vergelijkbaar voor 20 mg oraal toegediend rivaroxaban als vermalen tablet, gemengd met appelmoes, of opgelost in water en toegediend via een maagsonde, gevolgd door een vloeibare maaltijd. Gezien het voorspelbare, dosisafhankelijke farmacokinetische profiel van rivaroxaban, zijn de resultaten van dit onderzoek met betrekking tot de biologische beschikbaarheid waarschijnlijk ook van toepassing op lagere doses van rivaroxaban.

Pediatrie patiënten

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

Rivaroxaban 15 mg tabletten moeten via de voeding of met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

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

Pediatrie patiënten

Er zijn geen gegevens specifiek voor kinderen beschikbaar over binding van rivaroxaban aan plasma-eiwit. Er zijn geen farmacokinetische gegevens na intraveneuze toediening van rivaroxaban bij kinderen beschikbaar. V_{ss} , geschat met farmacokinetische populatiemodellering bij kinderen (leeftijd bereik 0 tot < 18 jaar) na orale toediening van rivaroxaban, is afhankelijk van het lichaamsgewicht en kan worden beschreven met een allometrische functie, met een gemiddelde van 113 l voor een persoon met een lichaamsgewicht van 82,8 kg.

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 32 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Biotransformatie en eliminatie

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

Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2J2 en CYP-onafhankelijke mechanismen. Oxidatieve degradatie van de morfolinonegroep en hydrolyse van de amidebindingen zijn de belangrijkste aangrijpingspunten bij de biotransformatie. Uit in-vitro-onderzoeken is gebleken dat rivaroxaban een substraat is van de transporteiwitten Pgp (P-glycoproteïne) en Bcrp (breast cancer resistance protein).

In humaan plasma is onveranderd rivaroxaban de belangrijkste component, zonder belangrijke of actieve circulerende metabolieten. Met een systemische klaring van ongeveer 10 l/u kan rivaroxaban worden geclassificeerd als stof met lage klaring. Na intraveneuze toediening van een 1 mg dosis is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 4,5 uur. Na orale toediening wordt de eliminatie gelimiteerd door de absorptiesnelheid. Eliminatie van rivaroxaban uit plasma vindt bij jonge mensen plaats met terminale halfwaardetijden van 5 tot 9 uur en bij ouderen bedragen de terminale halfwaardetijden 11 tot 13 uur.

Pediatrische patiënten

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

Bijzondere populaties

Geslacht

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

Oudere patiënten

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

Verschillende gewichtscategorieën

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

Interetnische verschillen

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

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 33 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Een verkennende analyse duidde niet op relevante interetnische verschillen in blootstelling aan rivaroxaban bij Japanse, Chinese of Aziatische kinderen buiten Japan en China in vergelijking met de respectieve totale populatie pediatrische patiënten.

Leverinsufficiëntie

Cirrotische volwassen patiënten met lichte leverinsufficiëntie (classificatie Child-Pugh A) vertoonden slechts kleine veranderingen in de farmacokinetiek van rivaroxaban (gemiddeld een 1,2-voudige stijging van de AUC-waarde voor rivaroxaban), nagenoeg vergelijkbaar met de gematchte controlegroep van gezonde mensen. Bij cirrotische patiënten met matige leverinsufficiëntie (classificatie Child-Pugh B) was de gemiddelde AUC-waarde significant 2,3-voudig verhoogd ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Ongebonden AUC was 2,6-voudig verhoogd. Deze patiënten hadden ook een verminderde renale eliminatie, vergelijkbaar met patiënten met matige nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. De remming van de werking van factor Xa was met een factor 2,6 verhoogd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie ten opzichte van gezonde vrijwilligers; de verlenging van de PT werd vergelijkbaar verhoogd met een factor 2,1. Patiënten met matige leverinsufficiëntie waren gevoeliger voor rivaroxaban wat resulteerde in een grotere PK/PD-verhouding tussen concentratie en PT. Rivaroxaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leveraandoening gepaard gaande met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico, waaronder cirrotische patiënten met Child-Pugh B en C (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over kinderen met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

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

Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is rivaroxaban naar verwachting niet dialyseerbaar. ebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min. Voorzichtigheid is geboden wanneer rivaroxaban door patiënten met creatinineklaring 15 - 29 ml/min wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over kinderen van 1 jaar of ouder met matige of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min/1,73 m²).

Farmacokinetische gegevens bij patiënten

Bij patiënten die 20 mg rivaroxaban eenmaal daags kregen voor de behandeling van acute diepveneuze trombose (DVT), was de geometrische gemiddelde concentratie (90% voorspellingsinterval) 2 – 4 uur en ongeveer 24 uur na de toediening (wat een ruwe weergave is van de maximale en minimale concentraties gedurende het doseringsinterval) respectievelijk 215 (22 - 535) en 32 (6 - 239) mcg/l.

Bij pediatrische patiënten met acute VTE die rivaroxaban op basis van het lichaamsgewicht kregen, wat leidt tot een blootstelling die vergelijkbaar is met die bij volwassen patiënten met DVT die een dagelijkse dosis krijgen van 20 mg eenmaal daags, worden de geometrisch gemiddelde concentraties (90%-interval) bij intervallen van bemonstering die bij benadering maximum- en minimumconcentraties weergeven tijdens de dosisintervallen, samengevat in Tabel 13.

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 34 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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

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

n.b. = niet berekend

Waarden lager dan de onderste grens voor kwantificatie (lower limit of quantification, LLOQ) werden vervangen door 1/2 LLOQ voor de berekening van statistieken (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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

Pediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 35 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige dosering, fototoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en juveniele toxiciteit.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Mannitol

Microkristallijne cellulose

Macrogol

Poloxamer

Natriumlaurylsulfaat

Natriumcroscarmellose

Silica, watervrij colloïdal

Natriumstearylfumaraat

Omhuiling:

Hypromellose

Macrogol

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 36 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Rivaroxaban |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (PVC/PVDC/PVC transparante vormfolie//Al-folie): 10, 15, 30, 50, 60, 90 en 100 filmomhulde tabletten, in een doos.

Geperforeerde eenheidsblisterverpakking (PVC/PVDC/PVC transparante vormfolie//Al-folie): 10 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tablet, in een doos.

Blisterverpakking (PVC/PVDC/PVC transparante vormfolie//Al-folie), kalenderverpakking: 14, 28, 42, 56, 98, 168 en 196 filmomhulde tabletten, in een doos.

Patiëntenwaarschuwingskaart is inbegrepen in iedere geneesmiddelenverpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Vermalen van tabletten

Rivaroxaban-tabletten mogen worden vermalen en opgelost in 50 ml water en toegediend via een neus-maagsonde of maagsonde nadat is vastgesteld dat de sonde correct in de maag is geplaatst.

Daarna moet de sonde worden gespoeld met water. Aangezien de absorptie van rivaroxaban afhankelijk is van de plaats waar het geneesmiddel wordt vrijgegeven, moet toediening van rivaroxaban distaal van de maag worden vermeden omdat dit kan leiden tot een verminderde absorptie en daardoor tot een verminderde blootstelling aan het geneesmiddel. Na toediening van een vermalen tablet van 15 mg of 20 mg rivaroxaban moet onmiddellijk na de dosis enterale voeding worden gegeven.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

BE558275

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/04/2020

Datum van verlenging van de vergunning: 20/09/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 05/2025

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text096855 1 | - Updated: | Page 37 of 37 |
|--------------------|------------|---------------|