

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 1 van 28 |

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg rivaroxaban.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 49 mg lactose (als monohydraat), zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Lichtroze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangende operatie ondergaan.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

Als een dosis overgeslagen werd, moet de patiënt Rivaroxaban CF alsnog onmiddellijk innemen en dan

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 2 van 28 |

de volgende dag doorgaan met het eenmaal daags innemen zoals daarvoor.

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

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

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

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

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

Ter ondersteuning van de dosisoverstap van 15 mg naar 20 mg na dag 21 is een starterspakket van Rivaroxaban CF beschikbaar voor de eerste 4 weken van de behandeling van DVT/PE.

Indien tijdens de behandelingsfase met tweemaal daags 15 mg (dag 1 tot en met 21) een dosis wordt overgeslagen, dient de patiënt Rivaroxaban CF onmiddellijk alsnog in te nemen om te zorgen dat 30 mg Rivaroxaban CF 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 werd ingenomen tijdens de behandelingsfase met eenmaaldaagse inname, moet de patiënt Rivaroxaban CF onmiddellijk alsnog innemen en de volgende dag doorgaan met eenmaal daags innemen zoals aanbevolen. De dosis mag niet op één dag worden verdubbeld om een overgeslagen dosis in te halen.

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

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

| | | | | | |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 3 van 28 |

Wanneer patiënten overschakelen van VKA's naar Rivaroxaban CF, zijn de INR-waarden (International Normalised Ratio) vals verhoogd na de inname van Rivaroxaban CF. De INR-waarde is geen geldige maat voor de stollingsremming van Rivaroxaban CF en mag daarom niet worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

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

Er bestaat een mogelijkheid van inadequate stollingsremming tijdens het overschakelen van Rivaroxaban CF naar een VKA.

Continue adequate stollingsremming moet verzekerd worden bij elke overstap naar een alternatief anticoagulans. Het dient opgemerkt te worden dat Rivaroxaban CF kan bijdragen aan een verhoogde INR-waarde.

Bij patiënten die overschakelen van Rivaroxaban CF naar een VKA, dient de VKA gelijktijdig te worden toegediend totdat de INR-waarde $\geq 2,0$ is.

Gedurende de eerste twee dagen van de overschakelingsperiode dient de standaard aanvangsdosis VKA te worden gebruikt, daarna dient de dosis VKA op geleide van de gemeten INR-waarden te worden aangepast. Zolang patiënten zowel Rivaroxaban CF als een VKA krijgen, moet de INR-waarde niet eerder dan 24 uur na de voorgaande dosis, maar vóór de volgende dosis Rivaroxaban CF worden bepaald. Wanneer eenmaal is gestopt met Rivaroxaban CF kan de INR-waarde minimaal 24 uur na de laatste dosis betrouwbaar worden getest (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Overschakelen van parenterale anticoagulantia naar Rivaroxaban CF

Bij patiënten die tot dat moment een parenterale stollingsremmer kregen, dient de parenterale stollingsremmer stopgezet te worden en gestart te worden met Rivaroxaban CF 0 tot 2 uur vóór het tijdstip van de volgende geplande toediening van het parenterale geneesmiddel (bijv. laagmoleculairgewichtheparines), of op het moment dat een continue toediening van een parenteraal geneesmiddel (bijv. intraveneuze, niet-gefractioneerde heparine) wordt stopgezet.

Overschakelen van Rivaroxaban CF naar parenterale anticoagulantia

Geef de eerste dosis parenterale stollingsremmer op het moment dat de volgende dosis van Rivaroxaban CF 10 mg zou worden ingenomen.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

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

- Voor de preventie van VTE bij volwassen patiënten die electief een heup- of knieervangende operatie ondergaan, hoeft de dosering niet te worden aangepast voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50 - 80 ml/min) of matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) (zie rubriek 5.2).
- Voor de behandeling van DVT of PE, en preventie van recidief van DVT en PE, hoeft de aanbevolen dosering niet te worden aangepast voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50 - 80 ml/min) (zie rubriek 5.2).
Voor patiënten met matige (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) of ernstige (creatinineklaring 15 - 29 ml/min) nierinsufficiëntie: de 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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 4 van 28 |

DVT en PE. De aanbeveling voor het gebruik van 15 mg is gebaseerd op farmacokinetische modellering en werd niet onderzocht in deze klinische setting (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.

Leverinsufficiëntie

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

Oudere patiënten

Geen dosisaanpassing (zie rubriek 5.2).

Lichaamsgewicht

Geen dosisaanpassing (zie rubriek 5.2).

Geslacht

Geen dosisaanpassing (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van rivaroxaban 10 mg tabletten bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar werden niet bepaald. Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, worden Rivaroxaban CF tabletten niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Rivaroxaban CF is voor oraal gebruik.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Vermalen van tabletten

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

De vermalen tablet mag ook via een maagsonde worden toegediend (zie rubrieken 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 aandoening, wanneer dit beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding. Hierbij kan het gaan om huidige of recente zweervorming in het maag-darmkanaal, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico, recent hersen- of spinaalletsel, recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie, recente intracraniale bloeding, bekende of vermoede slokdarmvarices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.

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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 5 van 28 |

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

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Risico op bloedingen

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

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

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

Verschillende subgroepen van patiënten, zoals hieronder beschreven, hebben een verhoogd risico op bloedingen. Deze patiënten moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen en anemie (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die Rivaroxaban CF krijgen voor preventie van VTE na een electieve heup- of knieervangende operatie, kan dit worden gedaan door middel van regelmatig lichamelijk onderzoek van de patiënt, nauwgezette observatie van de drainage van de operatiewond en periodieke hemoglobinebepalingen. Bij elke onverklaarbare daling in hemoglobine of van de bloeddruk moet gezocht worden naar de bloedingslocatie.

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

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) kunnen de plasmaconcentraties van rivaroxaban significant zijn verhoogd (gemiddeld met een factor 1,6), wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen.

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

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) die gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen moet Rivaroxaban CF met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Interactie met andere geneesmiddelen

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 6 van 28 |

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

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

Andere risicofactoren voor bloedingen

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

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

Patiënten met kanker

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

Bij patiënten met maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen is het gebruik van rivaroxaban gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een klepprothese

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

Patiënten met antifosfolipidesyndroom

Direct werkende oraal in te nemen stollingsremmers (DOACs) zoals rivaroxaban worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidesyndroom. In het bijzonder zou een behandeling met DOACs bij patiënten die drievoudig positief zijn (voor lupus anticoagulans, anticardiolipine-antilichamen en anti- β_2 -glycoproteïne I-antilichamen) in verband kunnen worden gebracht met een hoger aantal recidiverende trombosevoorvallen dan bij een behandeling met vitamine K-antagonisten.

Heupfractuuroperaties

Er is geen onderzoek gedaan met rivaroxaban in interventionele klinische onderzoeken bij patiënten die een heupfractuuroperatie hebben ondergaan om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 7 van 28 |

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

Rivaroxaban wordt niet aanbevolen als een alternatief voor niet-gefractioneerde heparine bij patiënten met pulmonale embolie die hemodynamisch instabiel zijn of die mogelijk trombolysie 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, hebben patiënten die worden behandeld met anticoagulantia voor de preventie van trombo-embolische complicaties een hogere kans op een epiduraal of spinaal hematoom, dat kan leiden tot langdurige of blijvende verlamming.

Het risico hierop kan verhoogd zijn door postoperatief gebruik van epidurale verblijfkatheters of gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden. Het risico kan ook verhoogd zijn door traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties. De patiënten moeten vaak worden gecontroleerd op klachten en symptomen van een neurologische beschadiging (bijv. verdoofd gevoel of zwakte van de benen, dysfunctie van darmen of blaas). Als neurologische aantasting wordt opgemerkt, is een dringende diagnose en behandeling nodig. Voorafgaand aan een neuraxiale interventie moet de arts bij patiënten die anticoagulantia gebruiken, of die anticoagulantia krijgen als profylaxe tegen trombose, de potentiële voordelen afwegen tegen het risico.

Om het potentiële risico op bloedingen te verminderen bij gelijktijdig gebruik van rivaroxaban en neuraxiale (spinale/epidurale) anesthesie of een spinale punctie, dient rekening te worden gehouden met het farmacokinetische profiel van rivaroxaban. De plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of een lumbale punctie kan het beste worden uitgevoerd als het anticoagulerende effect van rivaroxaban naar schatting laag is (zie rubriek 5.2).

Er moet ten minste 18 uur worden gewacht na de laatste toediening van rivaroxaban, voordat een epidurale katheter mag worden verwijderd. Na het verwijderen van de katheter moet er ten minste 6 uur zijn verstreken voordat de volgende dosis rivaroxaban mag worden toegediend.

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

Doseringsaanbevelingen vóór en na invasieve ingrepen en chirurgische interventies anders dan electieve heup- of knieervangende operaties

Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dient het gebruik van rivaroxaban 10 mg minimaal 24 uur vóór de interventie te worden stopgezet, indien dit mogelijk is en op basis van het klinische oordeel van de arts.

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

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

Oudere patiënten

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

Huidreacties

Ernstige huidreacties, waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse en het DRESS-syndroom, zijn waargenomen gedurende postmarketingsurveillance, en gecorreleerd met het gebruik van rivaroxaban (zie rubriek 4.8). De patiënten lijken het hoogste risico op deze reacties te hebben aan het begin van de behandeling: in de meeste gevallen viel het begin van de reactie 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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 8 van 28 |

tekenen van overgevoeligheid en het gelijktijdig optreden van mucosale laesies.

Hulpstoffen:

Rivaroxaban CF bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

CYP3A4- en Pgp-remmers

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

Werkzame stoffen die slechts één van de eliminatieroutes van rivaroxaban, nl. CYP3A4 of Pgp, sterk remmen, kunnen in mindere mate de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen.

Claritromycine (500 mg tweemaal daags), dat wordt beschouwd als een sterke CYP3A4-remmer en matige Pgp-remmer, leidde bijvoorbeeld tot een 1,5-voudige verhoging van de gemiddelde AUC-waarde van rivaroxaban en een 1,4-voudige verhoging van de C_{max} . 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 veroorzaakte erytromycine (driemaal daags 500 mg) een toename van de gemiddelde AUC van rivaroxaban met een factor 1,8 en van de C_{max} met een factor 1,6 ten opzichte van personen met een normale nierfunctie. Bij personen met een matige nierinsufficiëntie veroorzaakte erytromycine een toename van de gemiddelde AUC van rivaroxaban met een factor 2,0 en van de C_{max} met een factor 1,6 ten opzichte van personen met een normale nierfunctie. Het effect van erytromycine is additief op het effect van de nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Fluconazol (eenmaal daags 400 mg), dat wordt beschouwd als een matig sterke CYP3A4-remmer, veroorzaakte een 1,4-voudige toename van de gemiddelde AUC-waarde van rivaroxaban en een 1,3-voudige stijging van de gemiddelde C_{max} . De interactie met fluconazol is waarschijnlijk niet klinisch relevant voor de meeste patiënten, maar kan mogelijk significant zijn bij hoog-risicopatiënten. (Voor patiënten met nierinsufficiëntie: zie rubriek 4.4).

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

Anticoagulantia

Na gecombineerde toediening van enoxaparine (enkelvoudige dosis 40 mg) en rivaroxaban (enkelvoudige dosis 10 mg) werd een additief effect op de activiteit van antistollingsfactor Xa waargenomen, zonder

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 9 van 28 |

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 de gelijktijdige behandeling van patiënten met andere anticoagulantia (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

NSAID's/trombocytenaggregatiemmers

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

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

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

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

SSRI's/SNRI's

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

Warfarine

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

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

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

Er is geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen warfarine en rivaroxaban.

CYP3A4-inductoren

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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 10 van 28 |

Andere gelijktijdige behandelingen

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer rivaroxaban gelijktijdig werd toegediend met midazolam (substraat van CYP3A4), digoxine (substraat van Pgp), atorvastatine (substraat van CYP3A4 en Pgp) of omeprazol (protonpompremmer). Rivaroxaban remt noch induceert belangrijke isovormen van CYP, zoals CYP3A4. Er werd geen klinisch relevante interactie met voedsel waargenomen (zie rubriek 4.2).

Laboratoriumparameters

Zoals verwacht, worden de 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 werden niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. Onderzoeken op dieren hebben aangetoond dat er een toxiciteit is voor de voortplanting (zie rubriek 5.3). Vanwege de mogelijke reproductietoxiciteit, het inherente risico op bloedingen en de aanwijzingen dat rivaroxaban de placenta passeert, is Rivaroxaban CF 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 werden niet vastgesteld bij vrouwen die borstvoeding geven. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst erop dat rivaroxaban wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom is Rivaroxaban CF gecontra-indiceerd tijdens de borstvoedingsperiode (zie rubriek 4.3). Er zal moeten worden besloten om de borstvoeding dan wel de behandeling te staken of af te zien van de behandeling.

Vruchtbaarheid

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

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

Rivaroxaban heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen als syncope (frequentie: soms) en duizeligheid (frequentie: vaak) zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten die deze bijwerkingen ervaren, mogen niet rijden en geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Tabel 1: Aantal onderzochte patiënten, totale dagelijkse dosis en maximale behandelingsduur in

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 11 van 28 |

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 hebben ondergaan | 6.097 | 10 mg | 39 dagen |
| Preventie van VTE bij medisch zieke patiënten | 3.997 | 10 mg | 39 dagen |
| Behandeling van diepveneuze trombose (DVT), longembolie (PE) en preventie van recidieven | 6.790 | Dag 1-21: 30 mg Dag 22 en daarna: 20 mg Na ten minste 6 maanden: 10 mg of 20 mg | 21 maanden |
| Behandeling van VTE en preventie van recidief van VTE bij voldragen neonaten en kinderen jonger dan 18 jaar na aanvang van een standaard stollingsremming | 329 | Dosis aangepast aan het lichaamsgewicht om een blootstelling te bereiken die vergelijkbaar is met de blootstelling waargenomen bij volwassenen die tegen DVT werden behandeld met 20 mg rivaroxaban eenmaal daags | 12 maanden |
| Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren | 7.750 | 20 mg | 41 maanden |
| Preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten na een ACS | 10.225 | Respectievelijk 5 mg of 10 mg samen met hetzij ASA hetzij ASA plus clopidogrel of ticlopidine | 31 maanden |
| Preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met CHZ/PAV | 18.244 | 5 mg samen met ASA, of 10 mg alleen | 47 maanden |
| | 3.256 ** | 5 mg samen met ASA | 42 maanden |

* Patiënten blootgesteld aan ten minste één dosis rivaroxaban.

** Afkomstig van het onderzoek VOYAGER PAD.

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

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

| Indicatie | Alle bloedingen | Anemie |
|--|------------------------|-----------------------|
| Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangende operatie hebben ondergaan | 6,8% van de patiënten | 5,9% van de patiënten |
| Preventie van VTE bij medisch zieke patiënten | 12,6% van de patiënten | 2,1% van de patiënten |

| | | | | | |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 12 van 28 |

| Indicatie | Alle bloedingen | Anemie |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
| Behandeling van DVT, PE en preventie van recidieven | 23% van de patiënten | 1,6% van de patiënten |
| Behandeling van VTE en preventie van recidief van VTE bij voldragen neonaten en kinderen jonger dan 18 jaar na aanvang van een standaard stollingsremming | 39,5% van de patiënten | 4,6% van de patiënten |
| Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren | 28 per 100 patiëntjaren | 2,5 per 100 patiëntjaren |
| Preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten na een ACS | 22 per 100 patiëntjaren | 1,4 per 100 patiëntjaren |
| Preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met CHZ/PAV | 6,7 per 100 patiëntjaren | 0,15 per 100 patiëntjaren ** |
| | 8,38 per 100 patiëntjaren # | 0,74 per 100 patiëntjaren ***# |

- * Voor alle onderzoeken met rivaroxaban worden alle bloedingsvoorvallen verzameld, gerapporteerd en beoordeeld.
- ** In het COMPASS-onderzoek is de incidentie van anemie laag, omdat er een selectieve methode werd gebruikt voor het verzamelen van bijwerkingen.
- *** Er werd een selectieve methode gebruikt voor het verzamelen van bijwerkingen.
- # Afkomstig van het onderzoek VOYAGER PAD.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

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

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

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

| Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Niet bekend |
|---|--|--------|--|-------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | | | |
| Anemie (incl. relevante laboratoriumwaarden). | Trombocytose (incl. verhoogd aantal trombocyten) ^A , trombocytopenie. | | | |
| Immuunsysteemaandoeningen | | | | |
| | Allergische reactie, allergische dermatitis, angio-oedeem en allergisch oedeem. | | Anafylactische reacties, inclusief anafylactische shock. | |
| Zenuwstelselaandoeningen | | | | |
| Duizeligheid, | Cerebrale en intracraniale | | | |

| | | | | | |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 13 van 28 |

| Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Niet bekend |
|--|---|---|--|--|
| hoofdpijn. | bloeding, syncope. | | | |
| Oogaandoeningen | | | | |
| Bloeding van de ogen (incl. conjunctivale bloeding). | | | | |
| Hartaandoeningen | | | | |
| | Tachycardie. | | | |
| Bloedvataandoeningen | | | | |
| Hypotensie, bloedingen. | | | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | | |
| Neusbloedingen, hemoptoë. | | | Eosinofiele pneumonie | |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | | | | |
| Tandvlesbloeding, bloeding van het maagdarmlkanaal (incl. rectaal), gastro-intestinale en abdominale pijn, dyspepsie, misselijkheid, constipatie ^A , diarree, braken ^A . | Droge mond. | | | |
| Lever- en galaandoeningen | | | | |
| Stijging in transaminasewaarden. | Leverinsufficiëntie, stijging in bilirubinewaarden, toegenomen waarden voor alkalische fosfatase in het bloed ^A , stijging in GGT ^A . | Geelzucht, verhoogde waarden voor geconjugeerde bilirubine (met of zonder gelijktijdige toename van ALAT), cholestasis, hepatitis (incl. hepatocellulair letsel). | | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | | |
| Jeuk (incl. soms optredende gevallen van veralgemeende jeuk), uitslag, ecchymose, cutane en subcutane bloeding. | Netelroos. | | Stevens-Johnson- syndroom/syndroom van Lyell, DRESS-syndroom. | |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | | | |
| Pijn in de extremiteiten ^A . | Hemartrose. | Spierhemorragie. | | Compartiment-syndroom secundair aan een |

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 14 van 28 |

| Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Niet bekend |
|--|--|--|-------------|--|
| | | | | bloeding. |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | | |
| Bloedingen in de urinewegen en geslachtsorganen (incl. hematurie en menorrhagie ^B), nierfalen (incl. verhoogde creatininespiegel in het bloed, stijging in bloedureumwaarden). | | | | Nierfalen/ acuut nierfalen als gevolg van een bloeding die kan leiden tot hypoperfusie, nefropathie gerelateerd aan antistollingsmiddel. |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | | |
| Koorts ^A , perifere oedeem, verminderde algemene kracht en energie (incl. vermoeidheid en asthenie). | Zich onwel voelen (incl. malaise). | Gelocaliseerd oedeem ^A . | | |
| Onderzoeken | | | | |
| | Verhoogde waarden voor LDH ^A , verhoogde waarden voor lipase ^A , verhoogde waarden voor amylase ^A . | | | |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | | | | |
| Postprocedurale bloeding (incl. postoperatieve anemie, en wondbloeding), blauwe plekken, wonduitscheiding ^A . | | Vasculair pseudoaneurysma ^C . | | |

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

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

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

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

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van rivaroxaban gepaard gaan met een verhoogd risico op occulte of zichtbare bloedingen van elk weefsel of orgaan, die kunnen leiden tot posthemorragische anemie. De klachten, symptomen en ernst (inclusief fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en de mate of uitgebreidheid van de bloeding en/of anemie (zie rubriek 4.9 'Behandeling van een bloeding'). In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijvoorbeeld epistaxis, gingivaal, gastro-intestinaal, urogenitaal, met inbegrip van abnormale vaginale of toegenomen menstratiebloedingen) en anemie vaker gezien tijdens een langdurige behandeling met rivaroxaban dan bij een behandeling met een VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht,

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 15 van 28 |

laboratoriumonderzoek van het hemoglobine/hematocriet van belang zijn voor de detectie van occult bloedverlies en voor de kwantificatie van de klinische relevantie van manifest bloedverlies, wanneer dit nodig 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'). Menstruatiebloedingen kunnen intensiever worden en/of langer duren.

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

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

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Zeldzame gevallen van overdosering tot maximaal 1 960 mg werden gemeld. In geval van overdosering moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op bloedingscomplicaties of andere bijwerkingen (zie hieronder "Behandeling van een bloeding"). Vanwege de beperkte absorptie wordt een plafondeffect zonder verdere stijging van de gemiddelde plasmaconcentratie verwacht bij supratherapeutische doses van 50 mg rivaroxaban of hoger.

Een specifiek reverterend middel (andexanet alfa) dat de farmacodynamische effecten van rivaroxaban tegengaat, is beschikbaar (zie de samenvatting van de productkenmerken van andexanet alfa).

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

Behandeling van een bloeding

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

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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 16 van 28 |

rubriek 5.1).

Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de stollingsremming van rivaroxaban.

Er is beperkte ervaring met tranexaminezuur en geen ervaring met aminocapronzuur en aprotinine bij personen 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 sterke binding aan plasma-eiwitten is rivaroxaban naar verwachting niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

Er werd een dosisafhankelijke remming van factor Xa-activiteit waargenomen bij de mens. De protrombintijd (PT) wordt dosisafhankelijk beïnvloed door rivaroxaban, en heeft een hoge correlatie met de plasmaconcentraties (r-waarde 0,98) wanneer neoplastine in de bepaling wordt gebruikt. Andere reagentia zullen andere resultaten opleveren.

De aflezing van de PT dient in seconden te gebeuren, omdat de INR alleen is gekalibreerd en gevalideerd voor cumarinen en niet kan worden gebruikt voor andere anticoagulantia. Bij patiënten die een grote orthopedische operatie ondergingen, varieerden de 5/95 percentielen voor PT (neoplastine) 2 - 4 uur na inname van de tablet (d.w.z. op het tijdstip van maximaal effect) van 13 tot 25 s (basiswaarden vóór chirurgie 12 tot 15 s).

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

De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en HepTest worden ook dosisafhankelijk verlengd; deze worden echter niet aanbevolen om het farmacodynamische effect van rivaroxaban te beoordelen. Het is niet nodig om stollingsparameters te bewaken tijdens de behandeling met rivaroxaban in de klinische praktijk.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van VTE bij volwassen patiënten die electief een heup- of knieervangende operatie ondergaan

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 17 van 28 |

Het klinische programma met rivaroxaban is opgesteld om de werkzaamheid van rivaroxaban aan te tonen voor de preventie van VTE, d.w.z. proximale en distale diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) bij patiënten die een grote orthopedische operatie aan de onderste ledematen ondergaan. Meer dan 9.500 patiënten (7.050 met een totale heupvervangingsoperatie en 2.531 met een totale knieoperatie) werden onderzocht in het RECORD-programma met gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde klinische fase III-studies.

Rivaroxaban 10 mg eenmaal daags (1 dd) werd niet eerder gegeven dan 6 uur na de operatie en werd vergeleken met enoxaparine 40 mg eenmaal daags, waarmee 12 uur vóór de operatie werd gestart.

In alle drie de fase III-onderzoeken (zie Tabel 4) reduceerde rivaroxaban significant het totale aantal gevallen van VTE (alle venografisch gedetecteerde of symptomatische DVT's, niet-fatale PE en overlijden) en het aantal gevallen van ernstige VTE (proximale VTE, niet-fatale PE en VTE-gerelateerd overlijden), de vooraf gespecificeerde primaire en belangrijkste secundaire eindpunten voor de werkzaamheid. Bovendien was in alle drie de onderzoeken het aantal gevallen van symptomatische VTE (symptomatische DVT, niet-fatale PE, VTE-gerelateerd overlijden) bij patiënten die werden behandeld met rivaroxaban lager dan bij patiënten die met enoxaparine werden behandeld.

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

Tabel 4: Resultaten betreffende werkzaamheid en veiligheid uit klinische fase III-onderzoeken

| | RECORD 1 | | | RECORD 2 | | | RECORD 3 | | |
|--|--|---------------------------------------|---------|--|---------------------------------------|---------|---|---------------------------------------|---------|
| Onderzoekspopulatie | 4.541 patiënten die een totale heupvervangingsoperatie ondergaan | | | 2.509 patiënten die een totale heupvervangingsoperatie ondergaan | | | 2.531 patiënten die ondergaan totale knieoperatie | | |
| Behandelingsdosis en tijd na chirurgie | Rivaroxaban 10 mg od 35±4 dagen | Enoxaparine 40 mg od 35±4 dagen | p | Rivaroxaban 10 mg od 35±4 dagen | Enoxaparine 40 mg od 12±2 dagen | p | Rivaroxaban 10 mg od 12±2 dagen | Enoxaparine 40 mg od 12±2 dagen | p |
| Totale VTE | 18 (1,1 %) | 58 (3,7 %) | < 0,001 | 17 (2,0 %) | 81 (9,3 %) | < 0,001 | 79 (9,6 %) | 166 (18,9 %) | < 0,001 |
| Zware VTE | 4 (0,2 %) | 33 (2,0 %) | < 0,001 | 6 (0,6 %) | 49 (5,1 %) | < 0,001 | 9 (1,0 %) | 24 (2,6 %) | 0,01 |
| Symptomatische VTE | 6 (0,4 %) | 11 (0,7 %) | | 3 (0,4 %) | 15 (1,7 %) | | 8 (1,0 %) | 24 (2,7 %) | |
| Zware bloedingen | 6 (0,3 %) | 2 (0,1 %) | | 1 (0,1 %) | 1 (0,1 %) | | 7 (0,6 %) | 6 (0,5 %) | |

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

In aanvulling op het fase III RECORD programma heeft er een post-autorisatie, non-interventionele, openlabel cohortstudie (XAMOS) plaatsgevonden bij 17.413 patiënten die een grote orthopedische operatie aan de heup of knie ondergingen, om rivaroxaban te vergelijken met andere farmacologische tromboseprofylaxe (standaardprocedure) in een real-life omgeving. Symptomatische VTE kwam voor bij 57 (0,6%) van de patiënten in de rivaroxabangroep (n=8.778) en bij 88 (1,0%) patiënten in de groep die behandeld werd conform de standaardprocedure (n=8.635; HR 0,63; 95% BI 0,43-0,91; veiligheidspopulatie). Ernstige bloedingen kwamen voor bij 35 (0,4%) van de patiënten in de rivaroxabangroep en bij 29 (0,3%) patiënten in de groep die behandeld werd conform de standaardprocedure (HR 1,10; 95% BI 0,67-1,80). De resultaten waren consistent met de resultaten van

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 18 van 28 |

de voornaamste gerandomiseerde studies.

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). Additioneel werd een vooraf bepaalde samengevoegde analyse van de Einstein DVT- en Einstein PE-onderzoeken uitgevoerd. De totale gecombineerde behandelingsduur was in alle onderzoeken maximaal 21 maanden.

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

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

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

In de eerste 3 weken van de behandeling van acute PE werd tweemaal daags 15 mg rivaroxaban toegediend.

Dit werd gevolgd door eenmaal daags 20 mg rivaroxaban.

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

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

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

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

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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 19 van 28 |

In het Einstein DVT-onderzoek (zie Tabel 5) werd aangetoond dat rivaroxaban niet-inferieur was aan enoxaparine/VKA op basis van het primaire resultaat voor de werkzaamheid ($p < 0,0001$ (test voor niet-inferioriteit); hazardratio (HR): 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (test voor superioriteit)). Het vooraf gespecificeerde netto klinisch 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 het therapeutisch bereik tijdens de gemiddelde behandelingsduur van 189 dagen en 55,4%, 60,1% en 62,8% van de tijd voor de groepen die respectievelijk 3, 6 en 12 maanden behandeling kregen toegewezen. In de enoxaparine/VKA-groep was er een duidelijke relatie tussen het gemiddelde niveau van de TTR (Time in Target INR Range van 2,0 - 3,0) in centra gegroepeerd in tertielen van gelijke grootte en de incidentie van recidief VTE ($P = 0,932$ voor interactie). In centra in het hoogste tertiel was de HR van rivaroxaban versus warfarine 0,69 (95% BI: 0,35-1,35).

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

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

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

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

b) Ten minste 5 dagen enoxaparine overlappend met VKA, gevolgd door alleen VKA.

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

In het Einstein PE-onderzoek (zie Tabel 6) werd aangetoond dat rivaroxaban niet-inferieur was aan enoxaparine/VKA op basis van het primaire resultaat voor de werkzaamheid ($p = 0,0026$ (test voor niet-inferioriteit); HR: 1,123 (0,749-1,684)). Het vooraf gespecificeerde netto klinisch voordeel (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 het therapeutisch bereik tijdens de gemiddelde behandelingsduur van 215 dagen en 57%, 62% en 65%

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 20 van 28 |

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 rivaroxabangroep (10,3% (249/2.412)) dan in de enoxaparine/VKA-groep (11,4% (274/2.405)). De incidentiepercentages voor het secundaire eindpunt voor veiligheid (ernstige bloeding) was lager in de rivaroxabangroep (1,1% (26/2.412)) dan in de enoxaparine/VKA-groep (2,2% (52/2.405)) met een HR van 0,493 (95% BI: 0,308-0,789).

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

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

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

b) Ten minste 5 dagen enoxaparine overlappend met VKA, gevolgd door alleen VKA.

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

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

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

| Onderzoekspopulatie | 8.281 patiënten met een acute symptomatische DVT of PE | |
|-----------------------------------|--|--|
| Behandelingsdosis en duur | Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 of 12 maanden N=4.150 | Enoxaparine/VKA ^{b)} 3, 6 of 12 maanden N=4.131 |
| Symptomatische recurrenente VTE * | 86 | 95 |

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 21 van 28 |

| Onderzoekspopulatie | 8.281 patiënten met een acute symptomatische DVT of PE | |
|---|--|--|
| Behandelingsdosis en duur | Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 of 12 maanden N=4.150 | Enoxaparine/VKA ^{b)} 3, 6 of 12 maanden N=4.131 |
| | (2,1 %) | (2,3 %) |
| Symptomatische recurrenente PE | 43 (1,0 %) | 38 (0,9 %) |
| Symptomatische recurrenente DVT | 32 (0,8 %) | 45 (1,1 %) |
| Symptomatische PE en DVT | 1 (< 0,1 %) | 2 (< 0,1 %) |
| Fataal PE/overlijden waarbij PE niet uitgesloten kan worden | 15 (0,4 %) | 13 (0,3 %) |
| Ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding | 388 (9,4 %) | 412 (10,0 %) |
| Ernstige bloedingsvoorvallen | 40 (1,0 %) | 72 (1,7 %) |

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

b) Ten minste 5 dagen enoxaparine overlappend met VKA, gevolgd door alleen VKA.

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

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

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

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

| Onderzoekspopulatie | 1.197 patiënten zetten de behandeling en preventie van recidief van veneuze trombo-embolie voort | |
|-----------------------------------|--|-------------------------------------|
| Behandelingsdosis en duur | Rivaroxaban ^{a)} 6 of 12 maanden N=602 | Placebo 6 of 12 maanden N=594 |
| Symptomatische recurrenente VTE * | 8 (1,3 %) | 42 (7,1 %) |
| Symptomatische recurrenente PE | 2 (0,3 %) | 13 (2,2 %) |
| Symptomatische recurrenente DVT | 5 (0,8 %) | 31 (5,2 %) |

| | | | | | |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 22 van 28 |

| Onderzoekspopulatie | 1.197 patiënten zetten de behandeling en preventie van recidief van veneuze trombo-embolie voort | |
|---|--|-------------------------------------|
| Behandelingsdosis en duur | Rivaroxaban ^{a)} 6 of 12 maanden N=602 | Placebo 6 of 12 maanden N=594 |
| Fataal PE/overlijden waarbij PE niet uitgesloten kan worden | 1 (0,2 %) | 1 (0,2 %) |
| Ernstige bloedingsvoorvallen | 4 (0,7 %) | 0 (0,0 %) |
| Klinisch relevante niet-ernstige bloeding | 32 (5,4 %) | 7 (1,2 %) |

a) Rivaroxaban 20 mg eenmaal per dag.

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

In het Einstein Choice-onderzoek (zie Tabel 9) 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 9: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van fase III-Einstein Choice

| Onderzoekspopulatie | 3.396 patiënten zetten preventie van recidief van veneuze trombo-embolie voort | | |
|--|--|--|-------------------------------------|
| Behandelingsdosis | Rivaroxaban 20 mg eenmaal daags N=1.107 | Rivaroxaban 10 mg eenmaal daags N=1.127 | ASA 100 mg eenmaal daags N=1.131 |
| Mediane behandelingsduur interkwartiel bereik] | 349 [189-362] dagen | 353 [190-362] dagen | 350 [186-362] dagen |
| Symptomatische recurrenente VTE | 17 (1,5 %) * | 13 (1,2 %) ** | 50 (4,4 %) |
| Symptomatische recurrenente PE | 6 (0,5 %) | 6 (0,5 %) | 19 (1,7 %) |
| Symptomatische recurrenente DVT | 9 (0,8 %) | 8 (0,7 %) | 30 (2,7 %) |
| Fataal PE/overlijden waarbij PE niet uitgesloten kan worden | 2 (0,2 %) | 0 | 2 (0,2 %) |
| Symptomatische recurrenente VTE *, MI, beroerte, of systemische embolie buiten het CZS | 19 (1,7 %) | 18 (1,6 %) | 56 (5,0 %) |
| Ernstige bloedingsvoorvallen | 6 (0,5 %) | 5 (0,4 %) | 3 (0,3 %) |
| Klinisch relevante niet-ernstige bloeding | 30 (2,7 %) | 22 (2,0 %) | 20 (1,8 %) |

| | | | | | |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 23 van 28 |

| Onderzoekspopulatie | 3.396 patiënten zetten preventie van recidief van veneuze trombo-embolie voort | | |
|--|--|--|-------------------------------------|
| Behandelingsdosis | Rivaroxaban 20 mg eenmaal daags N=1.107 | Rivaroxaban 10 mg eenmaal daags N=1.127 | ASA 100 mg eenmaal daags N=1.131 |
| Symptomatische recurrenente 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 prospectieve, non-interventie, openlabel cohortstudie (XALIA) uitgevoerd met centrale beoordeling van de uitkomsten waaronder terugkerende VTE, ernstige bloedingen en overlijden. Er werden 5.142 patiënten met acute DVT geïncludeerd om het langetermijnveiligheidsprofiel van rivaroxaban te onderzoeken in vergelijking met de groep die stollingsremming ontving conform de standaardprocedure in de klinische praktijk.

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

Deze resultaten die bij patiënten 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 intracranieële 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.

Patiënten met een hoog risico op drievoudig positief antifosfolipidesyndroom

Rivaroxaban werd in een door de onderzoeker gesponsorde, gerandomiseerde, multicenter openlabelstudie met geblindeerde eindpunttoekenning 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. De opvolging duurde gemiddeld 569 dagen. 59 patiënten werden gerandomiseerd naar rivaroxaban 20 mg (15 mg voor patiënten met een creatinineklaring (crCl) < 50 ml/min) en 61 naar warfarine (INR 2,0-3,0). Bij 12% van de patiënten die rivaroxaban kregen, deden zich trombo-embolische

| | | | | | |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 24 van 28 |

voorvallen voor (4 hersen- en 3 hartinfarcten). Onder de patiënten die warfarine kregen, werden geen incidenten gemeld. Ernstige bloedingen deden zich voor bij 4 patiënten (7%) in de rivaroxabangroep en 2 patiënten (3%) in de warfarinegroep.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

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

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

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

Distributie

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

Biotransformatie en eliminatie

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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 25 van 28 |

hoofdzakelijk via actieve renale secretie.

Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2J2 en CYP-onafhankelijke mechanismen. Oxidatieve afbraak van de morfolinogroep en hydrolyse van de amidebindingen zijn de belangrijkste aangrijpingspunten bij de biotransformatie. Uit *in vitro*-onderzoeken is gebleken dat rivaroxaban een substraat is van de transporteiwitten Pgp (P-glycoproteïne) en BCRP (breast cancer resistance protein). In humaan plasma is onveranderd rivaroxaban de belangrijkste component, zonder belangrijke of actieve circulerende metabolieten. Met een systemische klaring van ongeveer 10 l/u kan rivaroxaban worden geclassificeerd als stof met lage klaring. Na intraveneuze toediening van een dosis van 1 mg is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 4,5 uur. Na orale toediening wordt de eliminatie beperkt 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.

Speciale populaties

Geslacht

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

Oudere patiënten

Oudere patiënten hadden hogere plasmaconcentraties dan jongere patiënten en hun gemiddelde AUC-waarden waren ongeveer 1,5 maal zo hoog, voornamelijk door de lagere (schijnbare) totale en renale klaring. De dosis hoeft niet te worden aangepast.

Verschillende gewichtscategorieën

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

Interetnische verschillen

Er zijn geen klinisch relevante interetnische verschillen waargenomen tussen Kaukasische, Afrikaans-Amerikaanse, Spaanse, Japanse of Chinese patiënten wat betreft de farmacokinetiek en farmacodynamiek van rivaroxaban.

Leverinsufficiëntie

Cirrotische patiënten met lichte leverinsufficiëntie (classificatie Child Pugh A) vertoonden slechts kleine veranderingen in de farmacokinetiek van rivaroxaban (gemiddeld een 1,2-voudige stijging van de AUC-waarde voor rivaroxaban), nagenoeg vergelijkbaar met de gematchte controlegroep van gezonde mensen. Bij cirrotische patiënten met matige leverinsufficiëntie (classificatie Child Pugh B) was de gemiddelde AUC-waarde significant 2,3 keer verhoogd ten opzichte van gezonde vrijwilligers. De AUC voor het ongebonden product was 2,6 keer groter. Deze patiënten vertoonden ook een verminderde renale eliminatie, vergelijkbaar met patiënten met matige nierinsufficiëntie.

Er zijn geen gegevens van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

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

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

Nierinsufficiëntie

Er was een sterkere blootstelling aan rivaroxaban die gecorreleerd is aan de vermindering van de nierfunctie, zoals vastgesteld door de bepaling van de creatinineklaring. Bij personen met lichte (creatinineklaring 50 - 80 ml/min), matige (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) en ernstige

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 26 van 28 |

(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 overeenkomstige toenames van de farmacodynamische effecten waren meer uitgesproken. Bij personen met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie was de werking van factor Xa versterkt met respectievelijk een factor 1,5; 1,9 en 2,0 vergeleken met gezonde vrijwilligers; de verlenging van de PT was vergelijkbaar 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 sterke binding aan plasma-eiwitten is rivaroxaban naar verwachting niet dialyseerbaar. Gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min. Voorzichtigheid is geboden wanneer rivaroxaban wordt gebruikt door patiënten met een creatinineklaring 15 - 29 ml/min (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische gegevens bij patiënten

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

Farmacokinetische/farmacodynamische verhouding

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 grote spreiding 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 de PT beschreef het 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 strookten met de gegevens die bij gezonde deelnemers werden gevonden. Bij patiënten werden de baseline-factor Xa en PT beïnvloed door de operatie, met als gevolg een verschil in de concentratie-PT helling tussen de dag na de operatie en de evenwichtstoestand.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar werden niet vastgesteld bij de indicatie primaire preventie van VTE.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Bij ratten werden geen effecten gezien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat reproductietoxiciteit gerelateerd is aan het farmacologische werkingsmechanisme van rivaroxaban (bijv. bloedingscomplicaties). Embryofoetale toxiciteit (post-implantatieverlies, vertraagde/versnelde ossificatie, meervoudige lichtgekleurde vlekjes in de lever) en een verhoogde incidentie van vaak voorkomende misvormingen alsmede placentale afwijkingen werden waargenomen bij klinisch relevante plasmaconcentraties. In de pre- en postnatale studie bij ratten werd een verlaagde levensvatbaarheid van de nakomelingen waargenomen bij doses die toxisch waren voor de moeders.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 27 van 28 |

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Povidon
Zetmeel, voorverstijfseld
Crospovidon
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Ijzeroxide, rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Vermalen van tabletten

In water en appelmoes zijn vermalen rivaroxaban-tabletten tot 4 uur lang stabiel .

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium-blisterverpakkingen

Verpakkingen van 5, 5x1, 10, 10x1, 14, 14x1, 15, 15x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 42, 42x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 98, 98x1, 100 en 100x1 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

Vermalen van tabletten

Rivaroxaban-tabletten mogen worden vermalen en gesuspenderd in 50 ml water en toegediend via een neus-maagsonde of maagsonde nadat is vastgesteld dat de sonde correct in de maag is geplaatst. Nadien moet de sonde worden gespoeld met water. Aangezien de absorptie van rivaroxaban afhankelijk is van de

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Rivaroxaban CF 10 mg, filmomhulde tabletten | SE/H/2153/DC RVG 128249 | |
| rivaroxaban | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 / 28 van 28 |

plaats waar het geneesmiddel vrijkomt, 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. Enterale voeding is niet vereist direct na toediening van de 10mg-tabletten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 128249

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 22 september 2023

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2023-09 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 2.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|