

Product Name	Xarelto®
Active substance	Rivaroxaban
Indication and conditions of use	<p>Xarelto®, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), for the treatment of patients with coronary artery disease (CAD) at high risk of ischaemic events.</p> <p>The recommended dose is 2.5 mg twice daily. Patients taking Xarelto® 2.5 mg twice daily should also take a daily dose of 75 - 100 mg ASA.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p><b><u>Inclusion criteria:</u></b>  Patients diagnosed with CAD <u>taking a low dose of acetylsalicylic acid</u> for which CAD at high risk of ischaemic events is defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stable angina or unstable angina with multi-vessel CAD (meaning &gt;50% stenosis in at least 2 major coronary arteries on angiography, or positive stress test (electrocardiogram [ECG] or nuclear perfusion scintigraphy)), and/or</li> <li>• Multi-vessel percutaneous coronary intervention (PCI), and/or</li> <li>• Multi-vessel CABG surgery,</li> </ul> <p>And</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ at least 2 additional risk factors: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Previous myocardial infarction (within last 20 years)</li> <li>2) Renal impairment</li> <li>3) Diabetes mellitus</li> <li>4) Heart failure</li> <li>5) Non-lacunar ischemic stroke ≥ 1 month ago</li> <li>6) Symptomatic PAD</li> </ol> </li> </ul> <p><b><u>With symptomatic PAD defined as:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous aorto-femoral bypass surgery, limb bypass surgery, or percutaneous transluminal angioplasty revascularization of the iliac, or infra-inguinal arteries, and/or</li> <li>• Previous limb or foot amputation for arterial vascular disease (i.e., excludes trauma), and/or</li> <li>• History of intermittent claudication and one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ An ankle/arm blood pressure ratio &lt; 0.90, or</li> <li>○ Significant peripheral artery stenosis (≥ 50%) documented by angiography, or by duplex ultrasound, and/or</li> </ul> </li> <li>• Previous carotid revascularization (e.g., endarterectomy, stenting) or asymptomatic (i.e., no ipsilateral stroke or transient ischemic attack within 6 months) carotid stenosis ≥ 50% as diagnosed by duplex ultrasound or angiography.</li> </ul> <p><b><u>Exclusion criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• High risk of bleeding</li> <li>• Stroke within 1 month or any history of hemorrhagic or lacunar stroke</li> <li>• Severe HF NYHA class III or IV or ejection fraction (EF) &lt; 30%</li> <li>• Estimated GFR &lt; 15 mL/min</li> <li>• Need for DAPT, other non-aspirin antiplatelet therapy or oral anticoagulant therapy</li> <li>• History of hypersensitivity or known contraindication for rivaroxaban, aspirin or excipients, if applicable.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemic treatment with strong inhibitors of both CYP 3A4 and p-glycoprotein or strong inducers of CYP 3A4</li> <li>• Any known hepatic disease associated with coagulopathy</li> <li>• Subjects who are pregnant or breast feeding ; subjects &lt; 18 years old</li> <li>• Concomitant participation in another study with investigational drug or another product</li> </ul> <p>Patients must have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form before the start of the treatment. Please note that orders will exclusively be delivered via a hospital pharmacy. All orders placed before Monday 6 PM will be delivered at the end of the work week (base case).</p>
Duration of the program	<p>This program starts as soon as it is approved by the national competent authorities (FAGG/FAMPS) and MNP batches are produced and available.</p> <p>Rivaroxaban 2,5 mg will be provided free of charge by Bayer SA-NV on an individual patient basis until the reimbursement of Xarelto® 2,5 mg in Belgium enters into force. The medical need program will be discontinued in the following circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• when the reimbursement of the product within the indication enters into force, or</li> <li>• if no reimbursement is obtained, or</li> <li>• if discontinuation is necessary for safety or medical reasons, or</li> <li>• if Bayer SA-NV is specifically requested to discontinue the Medical Need Program by the relevant authorities, or</li> <li>• if there is no longer a situation of medical need, or</li> <li>• if other therapeutic options will become available,</li> <li>• or upon availability of rivaroxaban generics.</li> </ul> <p>Duration of treatment should be determined for each individual patient based on regular evaluations and should consider the risk for thrombotic events versus the bleeding risks.</p> <p>The program will be reviewed regularly by Bayer, who has the right to stop the program at any time. It is the intention of Bayer to support the patients that were already enrolled in the program until the end of their treatment. However, the capacity of the company to maintain this support will be evaluated against the outcome and decision of the reimbursement for this treatment regimen.</p> <p>In case <u>reimbursement</u> is <u>obtained</u> and reimbursement criteria are stricter than the inclusion criteria in this MNP, patients already included in the program (respecting the inclusion criteria) and not qualifying for reimbursement can continue to receive Xarelto® 2,5 mg, as long as the treating physician judges the treatment with Xarelto® is beneficial. For patients who are receiving treatment as part of the program and who fall within reimbursement criteria, reimbursement will have to be requested by the treating physician, so that treatment can be continued with commercially available product.</p> <p>In case <u>reimbursement</u> in this indication is <u>not obtained</u>, no new patients will be allowed to enter the program. However, patients who are already included in the program can continue to receive Xarelto® 2,5 mg, as long as treatment with Xarelto® is beneficial according to the treating physician.</p>

Conditions of distribution	Rivaroxaban will be requested by the treating physician via an electronic platform. Only when the advice of the responsible physician is positive, the requested medicinal product will be made available to the treating physician. After approval of the request, an electronic confirmation will be sent to the treating physician and rivaroxaban will be sent to the concerned hospital pharmacy. Treatment should be initiated under the direction of and be supervised by the treating physician.																														
Responsible of the program	<p>Responsible of the program: Bayer SA/NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) Tel +32 2 535 66 57</p> <p>Responsible physician: Dr. Alain Bousse J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) Tel +32 2 5356377 Email <a href="mailto:alain.bousse@bayer.com">alain.bousse@bayer.com</a></p>																														
Modalities for the disposal	Any unused medicinal product should be disposed of in accordance with local requirements. The medication delivered for an individual patient in the context of this MNP can only be used for that particular patient. By no means can the supply for this patient be given to another patient.																														
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>The most commonly reported adverse reactions in patients receiving rivaroxaban were bleedings. The most commonly reported bleedings were epistaxis (4.5 %) and gastrointestinal tract haemorrhage (3.8 %).</p> <p>The frequencies of adverse reactions reported with Xarelto® are summarised in the table below by system organ class (in MedDRA) and by frequency.</p> <p>Frequencies are defined as: very common (<math>\geq 1/10</math>); common (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>); uncommon (<math>\geq 1/1,000</math> to <math>&lt; 1/100</math>); rare (<math>\geq 1/10,000</math> to <math>&lt; 1/1,000</math>); very rare (<math>&lt; 1/10,000</math>); not known (cannot be estimated from the available data)</p> <table border="1" data-bbox="435 1442 1410 1883"> <thead> <tr> <th>Common</th> <th>Uncommon</th> <th>Rare</th> <th>Very rare</th> <th>Not known</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Blood and lymphatic system disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Anaemia (incl. respective laboratory parameters)</td> <td>Thrombocytosis (incl. platelet count increased)<sup>A</sup>, Thrombocytopenia</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Immune system disorders</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Allergic reaction, dermatitis allergic, Angioedema and allergic oedema</td> <td></td> <td>Anaphylactic reactions including anaphylactic shock</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Nervous system disorders</b></td> </tr> </tbody> </table>	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known	<b>Blood and lymphatic system disorders</b>					Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocytosis (incl. platelet count increased) <sup>A</sup> , Thrombocytopenia				<b>Immune system disorders</b>						Allergic reaction, dermatitis allergic, Angioedema and allergic oedema		Anaphylactic reactions including anaphylactic shock		<b>Nervous system disorders</b>				
Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known																											
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>																															
Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocytosis (incl. platelet count increased) <sup>A</sup> , Thrombocytopenia																														
<b>Immune system disorders</b>																															
	Allergic reaction, dermatitis allergic, Angioedema and allergic oedema		Anaphylactic reactions including anaphylactic shock																												
<b>Nervous system disorders</b>																															

	Dizziness, headache	Cerebral and intracranial haemorrhage, syncope			
<b>Eye disorders</b>					
	Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)				
<b>Cardiac disorders</b>					
		Tachycardia			
<b>Vascular disorders</b>					
	Hypotension, haematoma				
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>					
	Epistaxis, haemoptysis				
<b>Gastrointestinal disorders</b>					
	Gingival bleeding, gastrointestinal tract haemorrhage (incl. rectal haemorrhage), gastrointestinal and abdominal pains, dyspepsia, nausea, constipation <sup>A</sup> , diarrhoea, vomiting <sup>A</sup>	Dry mouth			
<b>Hepatobiliary disorders</b>					
	Increase in transaminases	Hepatic impairment, Increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase <sup>A</sup> , increased GGT <sup>A</sup>	Jaundice, Bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT), Cholestasis, Hepatitis (incl. hepatocellular injury)		
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>					

	Pruritus (incl. uncommon cases of generalised pruritus), rash, ecchymosis, cutaneous and subcutaneous haemorrhage	Urticaria		Stevens-Johnson syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis, DRESS syndrome	
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>					
	Pain in extremity <sup>A</sup>	Haemarthrosis	Muscle haemorrhage		Compartment syndrome secondary to a bleeding
<b>Renal and urinary disorders</b>					
	Urogenital tract haemorrhage (incl. haematuria and menorrhagia <sup>B</sup> ), renal impairment (incl. blood creatinine increased, blood urea increased)				Renal failure/acute renal failure secondary to a bleeding sufficient to cause hypoperfusion
<b>General disorders and administration site conditions</b>					
	Fever <sup>A</sup> , peripheral oedema, decreased general strength and energy (incl. fatigue and asthenia)	Feeling unwell (incl. malaise)	Localised oedema <sup>A</sup>		
<b>Investigations</b>					
		Increased LDH <sup>A</sup> , increased lipase <sup>A</sup> , increased amylase <sup>A</sup>			
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>					
	Postprocedural haemorrhage (incl. postoperative anaemia, and wound haemorrhage), contusion, wound secretion <sup>A</sup>		Vascular pseudoaneurysm <sup>C</sup>		
A: observed in prevention of VTE in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery					

B: observed in treatment of DVT, PE and prevention of recurrence as very common in women < 55 years

C: observed as uncommon in prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS (following percutaneous coronary intervention)

In case an AE, serious or non-serious is identified, the treating physician must report it to Bayer Drug Safety within 24 hours after awareness.

The treating physician can be contacted by Bayer if supplementary information is needed to evaluate the safety aspects of the reported cases.

Nom du médicament	Xarelto®
Nom de la substance active	Rivaroxaban
Indication et conditions d'utilisation	<p>Xarelto®, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), pour le traitement des patients atteints d'une maladie coronarienne (MC) à haut risque d'événements ischémiques.</p> <p>La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg. Les patients sous Xarelto® 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS.</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p><b><u>Critères d'inclusion:</u></b></p> <p>Patients qui <u>suivent un traitement à faible dose d'acide acétylsalicylique</u> chez qui le diagnostic de MC (CAD) à haut risque d'événements ischémiques a été établi et défini comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angine stable ou angine instable avec coronaropathie à vaisseaux multiples (sténose supérieure à 50% dans au moins 2 artères coronaires majeures significative à l'angiographie, ou test d'effort positif (à l'électrocardiogramme (ECG) ou à la scintigraphie par perfusion nucléaire), et/ou</li> <li>• Intervention Coronarienne Percutanée (ICP) multi-vaisseaux, et/ou</li> <li>• Pontage coronarien (CABG) sur plusieurs vaisseaux,</li> </ul> <p>Et</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ au moins deux facteurs de risque supplémentaires : <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Antécédent d'infarctus du myocarde (au cours des 20 dernières années)</li> <li>2) Insuffisance rénale</li> <li>3) Diabète mellitus</li> <li>4) Arrêt cardiaque</li> <li>5) AVC ischémique non lacunaire ayant eu lieu <math>\geq</math> 1 mois.</li> <li>6) MAP (PAD) symptomatique</li> </ol> </li> </ul> <p><u>MAP (PAD) symptomatique a été défini comme suit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de pontage aorto-fémoral, pontage des membres, ou angioplastie transluminale percutanée des artères iliaques ou infra-inguinales, et/ou</li> <li>• Antécédent d'amputation d'un membre ou d'un pied du fait d'une maladie vasculaire artérielle, ou</li> <li>• Antécédent de claudication intermittente associée à au moins un des facteurs suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Un index de pression systolique cheville/bras <math>&lt;</math> 0,90, ou</li> <li>○ Une sténose artérielle périphérique significative (<math>\geq</math> 50%) documentée par angiographie ou par échographie duplex, ou</li> </ul> </li> <li>• Précédente revascularisation de la carotide (ex : endartériectomie, stenting) ou une sténose de l'artère carotide asymptomatique <math>\geq</math> 50% diagnostiquée par échographie duplex ou angiographie (c.-à-d. absence d'AVC ipsilatéral ou d'AIT dans les 6 mois antérieurs)</li> </ul> <p><b><u>Critères d'exclusion:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque important de saignement</li> <li>• AVC endéans le mois ou tout antécédent d'AVC hémorragique ou lacunaire</li> <li>• HF NYHA classe III ou IV sévère ou fraction d'éjection (EF) <math>&lt;</math> 30%</li> <li>• Taux de filtration glomérulaire (GFR) évalué <math>&lt;</math> 15 ml/min</li> <li>• Besoin d'une bithérapie antiplaquettaire, d'un traitement antiplaquettaire autre que l'AAS ou d'un traitement anticoagulant oral</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents d'hypersensibilité ou de contre-indication connue au rivaroxaban, à l'aspirine ou à un autre excipient, le cas échéant.</li> <li>• Traitement systémique par inhibiteurs puissants du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P ou par inducteurs puissants du CYP 3A4</li> <li>• Toute maladie hépatique associée à la coagulopathie</li> <li>• Femme enceinte ou qui allaite ;</li> <li>• sujets âgés de moins de 18 ans</li> <li>• Participation concomitante à une autre étude avec un médicament expérimental ou un autre produit</li> </ul> <p>Les patients doivent avoir été clairement et complètement informés par le médecin traitant et avoir signé le formulaire de consentement éclairé avant le début du traitement. Veuillez noter que les commandes seront exclusivement livrées via une pharmacie hospitalière. Toutes les commandes passées avant le lundi à 18 heures seront livrées à la fin de la semaine de travail (scenario de base).</p>
Durée du programme	<p>Ce programme commencera dès qu'il sera approuvé par les autorités nationales compétentes (FAGG/AFMPS) et les lots MNP seront produits et mis à disposition.</p> <p>Le rivaroxaban 2,5 mg sera fourni gratuitement par Bayer SA-NV, sur base individuelle, par patient, jusqu'à l'entrée en vigueur du remboursement de Xarelto® 2,5mg en Belgique. Ce programme médical pourrait être arrêté pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• entrée en vigueur du remboursement du produit dans cette indication, ou</li> <li>• si le remboursement n'est pas obtenu, ou</li> <li>• si des raisons médicales ou de sécurité s'imposent, ou</li> <li>• si les autorités compétentes demande spécifiquement à Bayer SA-NV de suspendre le programme , ou</li> <li>• si la situation de nécessité médicale n'est plus d'application</li> <li>• si d'autres options thérapeutiques s'avéraient être disponibles</li> <li>• en cas de disponibilité de génériques du rivaroxaban</li> </ul> <p>La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements.</p> <p>Le programme sera examiné régulièrement par Bayer, qui a le droit de l'arrêter à tout moment. Bayer a l'intention de soutenir les patients déjà inscrits au programme jusqu'à la fin de leur traitement. Cependant, la capacité de l'entreprise à maintenir ce soutien sera évaluée en fonction des résultats et de la décision de remboursement pour ce traitement.</p> <p>Si le remboursement est obtenu et si les critères de remboursement sont plus stricts que les critères d'inclusion dans ce MNP, les patients déjà inclus dans le programme (et qui répondent aux critères d'inclusion), mais ne satisfaisant pas aux critères de remboursement pourront continuer à recevoir Xarelto® 2,5 mg aussi longtemps que leur médecin traitant jugera que ce traitement leur est bénéfique.</p> <p>Les patients qui recevraient leur traitement dans le cadre de ce programme et qui répondent aux critères de remboursement devront dès lors s'adresser à leur médecin de sorte que leur traitement soit poursuivi avec le produit commercialisé.</p> <p>Si le remboursement n'est pas obtenu dans cette indication, l'inclusion de nouveaux patients dans ce programme ne sera plus autorisée. Cependant, les patients qui seraient déjà inclus</p>

	dans le programme pourront continuer à recevoir Xarelto® 2,5 mg, aussi longtemps que leur médecin traitant jugera que ce traitement leur est bénéfique.																				
Conditions de distribution	Le rivaroxaban sera demandé par le médecin traitant via une plateforme électronique. Le médicament demandé ne sera mis à la disposition du médecin traitant que si l'avis du médecin responsable est positif. Après approbation de la demande, une confirmation électronique sera envoyée au médecin traitant et le rivaroxaban sera envoyé à la pharmacie de l'hôpital concerné. Le traitement doit être initié et supervisé par le médecin traitant.																				
Responsable du programme	Responsable du programme: Bayer SA/NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Tel +32 2 535 66 57  Médecin Responsable: Dr. Alain Bousse J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Tel +32 2 5356377 Email <a href="mailto:alain.bousse@bayer.com">alain.bousse@bayer.com</a>																				
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Un médicament attribué à un patient déterminé dans le cadre de ce MNP ne peut être utilisé que pour ce patient particulier. L'approvisionnement de ce patient ne peut en aucun cas être administré à un autre patient.																				
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements. Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %).</p> <p>Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto® sont résumées dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.</p> <p>Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>) ; peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000, &lt; 1/100</math>) ; rare (<math>\geq 1/10\ 000, &lt; 1/1000</math>) ; très rare (<math>&lt; 1/10000</math>) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fréquent</th> <th>Peu fréquent</th> <th>Rare</th> <th>Très rare</th> <th>Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></td> </tr> <tr> <td>Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)</td> <td>Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire)<sup>A</sup> Thrombopénie</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Affections du système immunitaire</b></td> </tr> </tbody> </table>	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée	<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>					Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) <sup>A</sup> Thrombopénie				<b>Affections du système immunitaire</b>				
Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée																	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>																					
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) <sup>A</sup> Thrombopénie																				
<b>Affections du système immunitaire</b>																					

	Réaction allergique, dermatite allergique Oedème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
<b>Affections du système nerveux</b>				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, Syncope			
<b>Affections oculaires</b>				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				
<b>Affections cardiaques</b>				
	Tachycardie			
<b>Affections vasculaires</b>				
Hypotension, hématomes				
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Épistaxis, hémoptysie				
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation <sup>A</sup> , diarrhée, vomissements <sup>A</sup>	Sécheresse buccale			
<b>Affections hépatobiliaires</b>				

	Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines <sup>A</sup> , élévation des $\gamma$ -GT <sup>A</sup>	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>					
	Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson /Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>					
	Douleur des extrémités <sup>A</sup>	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>					
	Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie <sup>B</sup> ), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>					

	Fièvre <sup>A</sup> , œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Oedème localisé <sup>A</sup>		
<b>Investigations</b>					
		Élévation de la LDH <sup>A</sup> , de la lipase <sup>A</sup> , de l'amylase <sup>A</sup>			
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>					
	Hémorragie post- opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante <sup>A</sup>		Pseudoanévrisme vasculaire <sup>C</sup>		
<p>A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou) ;</p> <p>B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de &lt; 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences ;</p> <p>C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)</p> <p>Le médecin s'engage à transmettre à Bayer Drug Safety des rapports écrits relatifs à tous les événements indésirables sérieux et non-sérieux dont il est informé, dans un délai de 24 heures après la réception des informations.</p> <p>Le médecin traitant pourrait être contacté par Bayer si Bayer a besoin des informations supplémentaires pour évaluer les cas rapportés.</p>					

Naam geneesmiddel	Xarelto®
Naam actieve substantie	Rivaroxaban
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Xarelto®, tegelijkertijd toegediend met acetylsalicylzuur (ASA), voor de behandeling van patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) met een hoog risico op ischemische voorvallen.</p> <p>De aanbevolen dosis is 2.5 mg tweemaal daags. Patiënten die Xarelto® 2.5 mg tweemaal daags innemen, dienen ook een dagelijkse dosis van 75 - 100 mg ASA in te nemen.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p><b><u>Inclusie criteria:</u></b>  Patiënten met de diagnose CHZ (CAD) die een lage dosis acetylsalicylzuur innemen waarvoor CHZ (CAD) met een hoog risico op ischemische voorvallen als volgt wordt gedefinieerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabiele angina of instabiele angina bij CHZ in meerdere vaten (dit betekent &gt; 50% stenose in tenminste 2 majeure kransslagaders bij angiografie of positieve stresstest (elektrocardiogram [ECG] of nucleaire perfusiescintigrafie)), en/of</li> <li>• Multi-vat percutane coronaire interventie (PCI) en/of</li> <li>• Overbruggingsoperatie (CABG) met meerdere bloedvaten,</li> </ul> <p>En</p> <p style="padding-left: 40px;">ten minste 2 extra risicofactoren:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Voorafgaand hartinfarct (binnen de laatste 20 jaar)</li> <li>2) Nierinsufficiëntie</li> <li>3) Diabetes mellitus</li> <li>4) Hartfalen</li> <li>5) Niet-lacunaire ischemische beroerte ≥ 1 maand geleden</li> <li>6) Symptomatische PAV (PAD)</li> </ol> <p><u>Symptomatische PAV (PAD) wordt als volgt gedefinieerd:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voorafgaande aorto-femorale bypass-operatie, bypass-operatie van ledematen of percutane transluminale angioplastiek van de iliac of inuinale slagaders, en/of</li> <li>• Voorafgaande ledemaat- of voetamputatie vanwege arteriële vaatziekte (trauma buiten beschouwing gelaten) en/of</li> <li>• Geschiedenis van claudicatio intermittens en één of meer van de volgende: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bloeddrukverhouding tussen enkel en arm &lt;0,90, of</li> <li>o Significante stenose van de perifere arterie (≥ 50%) gedocumenteerd door angiografie of duplex echografie en/of</li> </ul> </li> <li>• Eerdere revascularisatie van de halsslagader (bijv. endarterectomie, stenting) of asymptomatische (d.w.z. geen ipsilaterale beroerte of <i>transient ischaemic attack</i> binnen de 6 maanden) stenose van de halsslagader ≥ 50%, gediagnosticeerd door duplex-echografie of angiografie.</li> </ul> <p><b><u>Exclusie criteria:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoog risico op bloedingen</li> <li>• Beroerte minder dan 1 maand geleden of voorgeschiedenis van hemorragische of lacunaire beroerte</li> <li>• Ernstige HF NYHA klasse III of IV of ejectiefractie (EF) &lt;30%</li> <li>• Geschatte GFR &lt;15 ml/min</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noodzaak van duale behandeling met trombocytenuitremmers, andere niet-ASA-trombocytenuitremmers of orale anticoagulantia</li> <li>• Voorgeschiedenis van overgevoeligheid of gekende contra-indicatie voor rivaroxaban, aspirine of hulpstoffen, indien van toepassing.</li> <li>• Systemische behandeling met krachtige remmers van zowel CYP 3A4 als p-glycoproteïne of sterke inductoren van CYP 3A4</li> <li>• Gekende leveraandoening geassocieerd met coagulopathie</li> <li>• Personen die zwanger zijn of borstvoeding geven; proefpersonen &lt;18 jaar oud</li> <li>• Gelijktijdige deelname aan een ander onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel of een ander product</li> </ul> <p>Patiënten moeten duidelijk en volledig geïnformeerd zijn door de behandelende arts en vóór de start van de behandeling het informatie- en toestemmingsdocument ondertekend hebben.</p> <p>Houd er rekening mee dat bestellingen uitsluitend via een ziekenhuisapothek worden bezorgd. Alle bestellingen die op maandag vóór 18.00 uur worden geplaatst, worden aan het einde van de werkweek bezorgd (base case scenario).</p>
Looptijd	<p>Dit programma start van zodra het is goedgekeurd door de nationale bevoegde autoriteiten (FAGG / FAMPS) en de MNP loten geproduceerd en beschikbaar gesteld zijn.</p> <p>Rivaroxaban 2,5 mg zal door Bayer SA-NV op individuele basis gratis worden verstrekt tot de terugbetaling van Xarelto® 2,5 mg in België in werking treedt.</p> <p>Het medische noodprogramma zal worden stopgezet in de volgende omstandigheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wanneer de terugbetaling van het product in deze indicatie van kracht gaat, of</li> <li>• indien geen terugbetaling wordt verkregen, of</li> <li>• als stopzetting noodzakelijk is omwille van veiligheidsredenen of medische redenen, of</li> <li>• als Bayer SA-NV uitdrukkelijk wordt verzocht het medische noodprogramma te beëindigen door de relevante autoriteiten, of</li> <li>• als er geen medische nood meer is, of</li> <li>• als er andere therapeutische opties beschikbaar zijn,</li> <li>• of bij het beschikbaar worden van generieken van rivaroxaban.</li> </ul> <p>De duur van de behandeling dient voor elke individuele patiënt te worden vastgesteld op basis van regelmatige evaluaties, waarbij men rekening moet houden met het risico van trombotische voorvallen tegenover de risico's van een bloeding.</p> <p>Het programma zal op regelmatige basis worden geëvalueerd door Bayer, die het recht heeft om het programma op elk moment te beëindigen. Het is de bedoeling van Bayer om de patiënten die al aan het programma deelnamen tot het einde van hun behandeling te ondersteunen. Het vermogen van het bedrijf om deze ondersteuning te behouden, zal echter worden beoordeeld aan de hand van de uitkomst en beslissing van de terugbetaling voor dit behandelregime.</p> <p>In het geval dat <u>terugbetaling</u> wordt <u>verkregen</u> en de terugbetalingscriteria strikter zijn dan de inclusiecriteria in dit MNP, kunnen patiënten die al in het programma zijn opgenomen (met inachtneming van de inclusiecriteria) en niet in aanmerking komen voor terugbetaling, Xarelto® 2,5 mg blijven ontvangen, zolang de behandelende arts van oordeel is dat de behandeling met Xarelto® gunstig is. Voor patiënten die in het</p>

	<p>kader van het programma worden behandeld en die onder de terugbetalingscriteria vallen, moet de behandelende arts een aanvraag voor terugbetaling indienen, zodat de behandeling met het in de handel verkrijgbare product kan worden voortgezet.</p> <p>In het geval dat de <u>terugbetaling</u> in deze indicatie <u>niet</u> wordt <u>verkregen</u>, mogen geen nieuwe patiënten meer deelnemen aan het programma. Patiënten die al in het programma zijn opgenomen, kunnen echter Xarelto® 2,5 mg blijven gebruiken, mits de behandelende arts van oordeel is dat de behandeling met Xarelto® gunstig is.</p>										
Distributievoorwaarden	<p>Rivaroxaban zal door de behandelende arts worden aangevraagd via een elektronisch platform. Alleen wanneer het advies van de verantwoordelijke arts positief is, zal het aangevraagde geneesmiddel beschikbaar worden gesteld aan de behandelende arts. Na goedkeuring van het verzoek zal een elektronische bevestiging gestuurd worden naar de behandelende arts en zal rivaroxaban naar de betrokken ziekenhuisapotheek gestuurd worden. De behandeling moet worden opgestart onder leiding van en onder toezicht van de behandelende arts.</p>										
Verantwoordelijke	<p>Verantwoordelijke van het programma: Bayer SA/NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) Tel +32 2 535 66 57</p> <p>Verantwoordelijke arts: Dr. Alain Bousse J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) Tel +32 2 5356377 Email <a href="mailto:alain.bousse@bayer.com">alain.bousse@bayer.com</a></p>										
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd in overeenstemming met de lokale voorschriften. De medicatie die wordt afgeleverd voor een individuele patiënt in de context van dit MNP kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt. In geen geval kan de levering voor deze patiënt aan een andere patiënt worden gegeven.</p>										
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die rivaroxaban kregen, waren bloedingen. De vaakst gemelde bloedingen waren epistaxis (4,5%) en hemorragie van het maagdarmkanaal (3,8%).</p> <p>De frequenties van bijwerkingen die werden gemeld met Xarelto® staan per systeem/orgaanklasse (volgens MedDRA) en per frequentie weergegeven in de tabel hieronder.</p> <p>De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak: <math>\geq 1/10</math>; vaak: <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>; soms: <math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>; zelden: <math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>; zeer zelden: <math>&lt; 1/10.000</math>; niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Vaak</th> <th>Soms</th> <th>Zelden</th> <th>Zeer zelden</th> <th>Niet bekend</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b></td> </tr> </tbody> </table>	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend	<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>				
Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend							
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>											

	Anemie (incl. betreffende laboratoriumwaarden)	Trombocytose (incl. verhoogde plaatjestelling) <sup>A</sup> , trombocytopenie			
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>					
		Allergische reactie, allergische dermatitis, angio-oedeem en allergisch oedeem		Anafylactische reacties, inclusief anafylactische shock	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>					
	Duizeligheid, hoofdpijn	Cerebrale en intracraniale hemorragie, syncope			
<b>Oogaandoeningen</b>					
	Hemorragie van de ogen (incl. conjunctivale hemorragie)				
<b>Hartaandoeningen</b>					
		Tachycardie			
<b>Bloedvataandoeningen</b>					
	Hypotensie, hematoom				
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>					
	Epistaxis, bloed ophoesten				
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>					
	Tandvlesbloeding, hemorragie van het maagdarmkanaal (incl. rectale hemorragie), abdominale en gastro-intestinale pijn, dyspepsie, misselijkheid, obstipatie <sup>A</sup> , diarree, braken <sup>A</sup>	Droge mond			

<b>Lever- en galaandoeningen</b>				
Verhoogde transaminases	Leverfunctiestoornissen, verhoogd bilirubine, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed <sup>A</sup> , verhoogd GGT <sup>A</sup>	Geelzucht, verhoogd geconjugeerd bilirubine (al dan niet gepaard gaande met verhoogde ALAT-waarden), cholestase, hepatitis (incl. hepatocellulaire schade)		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				
Pruritus (incl. zeldzame gevallen van generaliseerde pruritus), huiduitslag, ecchymose, cutane en subcutane hemorrhagie	Urticaria		Stevens-Johnsonsyndroom/ toxische epidermale necrolyse, DRESS-syndroom	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>				
Pijn in de extremiteiten <sup>A</sup>	Hemartrose	Spierhemorragie		Compartiment-syndroom secundair aan een bloeding
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>				
Urogenitale hemorrhagie (incl. hematurie en menorrhagie <sup>B</sup> ), verminderde nierfunctie (incl. verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum)				Nierfalen/ acuut nierfalen secundair aan een bloeding welke kan leiden tot hypoperfusie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>				

	Koorts <sup>A</sup> , perifeer oedeem, verminderde algehele kracht en energie (incl. vermoeidheid en asthenie)	Zich onwel voelen (incl. malaise)	Gelokaliseerd oedeem <sup>A</sup>		
<b>Onderzoeken</b>					
		Verhoogd LDH <sup>A</sup> , verhoogd lipase <sup>A</sup> , verhoogd amylase <sup>A</sup>			
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>					
	Postprocedu- rel e hemorragie (incl. postoperatieve anemie en wondhemorragie), contusie, wondsecretie <sup>A</sup>		Vasculair pseudoaneurys ma <sup>C</sup>		
<p>A: waargenomen bij preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangende operatie ondergaan;</p> <p>B: waargenomen bij behandeling van DVT, PE en preventie van recidieven als zeer vaak bij vrouwen &lt; 55 jaar;</p> <p>C: waargenomen als soms bij preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten na een ACS (na een percutane coronaire interventie)</p> <p>In het geval dat er een bijwerking, ernstig of niet-ernstig wordt geïdentificeerd, moet de behandelende arts deze rapporteren aan Bayer Drug Safety binnen de 24u nadat hij hiervan op de hoogte werd gesteld.</p> <p>De behandelende arts kan door Bayer gecontacteerd worden wanneer er bijkomende informatie nodig is om de veiligheidsaspecten van gerapporteerde cases te evalueren.</p>					