

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 33,92 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 2,5 » et d'un triangle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg.

- SCA

Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine.

L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas (voir rubrique 5.1).

Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comprenant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA.

- *MC/MAP*

Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS.

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.

Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA (voir rubrique 4.1). La bithérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec Xarelto 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/MAP (voir rubriques 4.4 et 5.1).

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée.

*Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto*

Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du rapport international normalisé (INR) pourraient être faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5).

*Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)*

Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR.

En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2,0$ . Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2).

*Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto*

Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaire, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.).

*Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux*

La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise.

Populations particulières

*Insuffisance rénale*

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $< 15$  ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2).

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Le risque de saignement augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

#### *Poids*

Aucun ajustement posologique (voir rubriques 4.4 et 5.2)

#### *Sexe*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

#### Mode d'administration

Xarelto est pour usage par voie orale.

Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale.

Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.

Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban, etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5).

Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant de la MC/MAP par de l'AAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours du mois précédent (voir rubrique 4.4).

Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Chez les patients présentant un SCA, l'efficacité et la sécurité de Xarelto 2,5 mg ont été évaluées en association avec les agents antiplaquetitaires, l'AAS seul ou l'AAS plus clopidrogrel/ticlopidine. Ce traitement en association avec d'autres agents antiplaquetitaires, comme par ex. le prasugrel ou le ticagrelor, n'a pas été étudié et n'est donc pas recommandé.

Chez les patients à haut risque d'événements ischémiques présentant une MC/MAP, l'efficacité et la sécurité de Xarelto 2,5 mg ont uniquement été évaluées en association avec l'AAS.

Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement.

##### Risque hémorragique

Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Xarelto doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Xarelto doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère.

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d., épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto associé à une mono ou bithérapie antiplaquettaire. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Par conséquent, l'utilisation de Xarelto en association avec une bithérapie antiplaquettaire chez les patients présentant une majoration connue du risque de saignement doit être évaluée au regard des bénéfices en termes de prévention des événements athérotrombotiques. En outre, ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8).

Toute chute inexplicée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.

Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques du rivaroxaban à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence (voir rubriques 5.1 et 5.2).

##### Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être augmentées de manière significative (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de

la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Xarelto doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

#### Interaction avec d'autres médicaments

L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, par ex.). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement (voir rubrique 4.5).

Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS) et les anti-agrégants plaquettaires ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubrique 4.5).

Les patients traités par Xarelto et AAS ou par Xarelto et AAS plus clopidogrel/ticlopidine ne doivent recevoir un traitement concomitant par des AINS que si le bénéfice prévaut sur le risque de saignement.

#### Autres facteurs de risque hémorragique

Comme les autres médicaments antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement, notamment dans les cas suivants :

- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis,
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par ex. maladie inflammatoire chronique des intestins, oesophagite, gastrite et reflux gastro-oesophagien),
- rétinopathie vasculaire,
- bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.

Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un SCA et une MC/MAP :

- chez les patients âgés de  $\geq 75$  ans lorsqu'il est co-administré avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine. Le rapport bénéfice-risque du traitement doit être évalué au cas par cas, de façon régulière.
- ayant un faible poids corporel (< 60 kg) lorsqu'il est co-administré avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine.

#### Patients porteurs de valves artificielles

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; aucune donnée ne permet donc d'établir que Xarelto puisse maintenir une anticoagulation appropriée chez cette population de patients. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez ces patients.

#### Patients présentant des antécédents d'AVC et/ou d'AIT

##### Patients présentant un SCA

L'utilisation de Xarelto 2,5 mg est contre-indiquée pour le traitement d'un SCA chez les patients présentant des antécédents d'AVC ou d'AIT (voir rubrique 4.3). Les données d'efficacité chez les patients traités suite à un SCA et présentant des antécédents d'AVC ou d'AIT sont limitées mais indiquent que le traitement n'apporte pas de bénéfice chez ces patients.

### Patients présentant une MC/MAP

Les patients présentant une MC/MAP et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou lacunaire ou d'accident vasculaire cérébral ischémique non lacunaire au cours du mois précédent n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.3).

### Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire

La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence.

Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation de Xarelto 2,5 mg avec de l'AAS seule ou avec de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine dans ces situations.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez les patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique du rivaroxaban doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible (voir rubrique 5.2). Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu.

Les anti-agrégants plaquettaires doivent être arrêtés comme préconisé dans les Résumés des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

### Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto 2,5 mg doit être interrompu au moins 12 heures avant l'intervention si possible, et doit reposer sur l'appréciation clinique du médecin. Si un patient doit faire l'objet d'une intervention chirurgicale programmée et si l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, l'administration d'antiagrégants plaquettaires doit être interrompue comme indiqué dans le Résumé des Caractéristiques des Produits concernés.

Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.

Le traitement par Xarelto doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2).

### Personnes âgées

Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2).

### Réactions cutanées

Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique et des syndromes de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruptions cutanées généralisées, fièvre élevée, éosinophilie et atteintes systémiques (syndrome DRESS), ont été signalées lors de l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique 4.8). Le risque d'apparition de ces réactions chez les patients semble être plus élevé en début de traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient dans les premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée sévère (par ex : une éruption diffuse, intense et/ou bulleuse) ou de tout autre signe d'hypersensibilité accompagné de lésions des muqueuses.

### Informations concernant les excipients

Xarelto contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban; de même, l'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Ces associations peuvent entraîner un risque majoré de saignement. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.4).

Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. L'interaction avec la clarithromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la  $C_{max}$  moyenne du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque.

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. L'interaction avec le fluconazole semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

Les données cliniques disponibles avec la dronédarone étant limitées, cette association doit donc être évitée.

### Anticoagulants

Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.

Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### AINS/anti-agrégants plaquettaires

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.



Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.

Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.

La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

#### ISRS/IRSN

Comme avec les autres anticoagulants, il est possible que les patients soient exposés à un risque accru de saignement en cas d'utilisation simultanée d'ISRS ou d'IRSN en raison des effets rapportés de ces médicaments sur les plaquettes. Lors de leur utilisation concomitante au cours du programme clinique du rivaroxaban, des taux numériquement supérieurs d'événements hémorragiques majeurs ou de saignements non majeurs cliniquement pertinents ont été observés dans tous les groupes de traitement.

#### Warfarine

Le passage de la warfarine, un anti-vitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Néoplastine) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*) ont été additifs.

Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.

Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la C<sub>min</sub> du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minime par le rivaroxaban pendant cette période.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban.

#### Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, a entraîné une diminution d'environ 50% de l'ASC moyenne du rivaroxaban, associée à une réduction de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis [*Hypericum perforatum*], par ex.) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. En conséquence, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose.

#### Autres traitements concomitants

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de midazolam (substrat du CYP 3A4), de digoxine (substrat de la P-gp), d'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et de la P-gp) ou d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les isoformes principaux du CYP, tels que le CYP3A4.

Aucune interaction cliniquement significative avec les aliments n'a été observée (voir rubrique 4.2).

#### Effets sur les analyses de laboratoire

Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA, Heptest, par ex.) sont modifiées comme le laisse prévoir le mode d'action du rivaroxaban (voir rubrique 5.1).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, le risque intrinsèque de saignement et le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban, Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par rivaroxaban.

### Allaitement

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez les mères allaitantes. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Xarelto est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non prise de Xarelto.

### Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'homme pour évaluer les effets du rivaroxaban sur la fertilité. Aucun effet n'a été observé dans une étude sur la fertilité des mâles et des femelles chez le rat (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Xarelto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des syncopes (fréquence : peu fréquent) et des sensations vertigineuses (fréquence : fréquent) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53 103 patients exposés au rivaroxaban (voir le tableau 1).

**Tableau 1 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III**

| <b>Indication</b>  | <b>Nombre de patients*</b> | <b>Dose quotidienne totale</b>   | <b>Durée maximale du traitement</b> |
|--|----------------------------|--|-------------------------------------|
| Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou | 6 097                      | 10 mg  | 39 jours                            |
| Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë  | 3 997                      | 10 mg  | 39 jours                            |
| Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récurrences                                       | 6 790                      | Jours 1-21 : 30 mg<br>Jour 22 et suivants : 20 mg<br>Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg                      | 21 mois                             |
| Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire                                     | 7 750                      | 20 mg  | 41 mois                             |
| Prévention des événements athérotrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)   | 10 225                     | 5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine | 31 mois                             |
| Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP   | 18 244                     | 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls   | 47 mois                             |

\* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (Tableau 2) (voir aussi rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %).

**Tableau 2 : Taux de survenue des saignements\* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées**

| Indication   | Tout saignement             | Anémie                         |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
| Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou    | 6,8% des patients           | 5,9% des patients              |
| Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë                                    | 12,6% des patients          | 2,1% des patients              |
| Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences  | 23% des patients            | 1,6% des patients              |
| Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire | 28 pour 100 patient-années  | 2,5 pour 100 patient-années    |
| Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA   | 22 pour 100 patient-années  | 1,4 pour 100 patient-années    |
| Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP                            | 6,7 pour 100 patient-années | 0,15 pour 100 patient-années** |

\* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués.

\*\* Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ )

très rare ( $< 1/10000$ )

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

**Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation\***

| 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><br>Thrombopénie |      |           |                        |

| Fréquent  | Peu fréquent  | Rare   | Très rare  | Fréquence indéterminée |
|---|---|--|--|------------------------|
| <b>Affections du système immunitaire</b>  |   |  |  |                        |
|   | Réaction allergique, dermatite allergique<br>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) |  |                        |

| Fréquent  | Peu fréquent   | Rare                                    | Très rare  | Fréquence indéterminée  |
|---|--|---|--|---|
| <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> |  |   |

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)

- B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récives
- C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)
- \* Une approche sélective prédéfinie du recueil des événements indésirables a été utilisée. Étant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau.

#### Description de certains effets indésirables

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge des saignements »). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c. -à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 600 mg ont été signalés sans aucune complication hémorragique ou autre effet indésirable. A des doses supratherapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.

Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est disponible.

L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

#### Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la

correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration d'un agent procoagulant spécifique doit être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (voir rubrique 5.1).

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu. Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique et aucune donnée sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'aprotinine chez les personnes traitées par le rivaroxaban. En outre, il n'existe pas de justification scientifique sur des bénéfices potentiels ni d'expérience sur l'utilisation de l'agent hémostatique systémique, la desmopressine, chez les personnes traitées par le rivaroxaban. Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agent antithrombotique, inhibiteurs directs du facteur Xa, code ATC : B01AF01

#### Mécanisme d'action

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.

#### Effets pharmacodynamiques

Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban ( $r = 0,98$ ), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants.

Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains ( $n=22$ ) a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entraîné une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).

Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).



## Efficacité et sécurité cliniques

### SCA

Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto en prévention des décès d'origine cardiovasculaire (CV), des infarctus du myocarde (IDM) ou des AVC chez les patients ayant récemment présenté un SCA (IDM avec sus-décalage du segment ST [IM ST+], IM sans sus-décalage du segment ST [IM non ST+] ou angor instable [AI]). Lors de l'étude pivot en double aveugle ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 patients ont été randomisés selon un ratio de 1/1/1 dans trois groupes de traitement : Xarelto 2,5 mg par voie orale deux fois par jour, 5 mg par voie orale deux fois par jour ou placebo deux fois par jour co-administré avec AAS ou AAS plus une thiénoopyridine (clopidogrel ou ticlopidine). Les patients présentant un SCA âgés de moins de 55 ans devaient être diabétiques ou avoir des antécédents d'IDM. La durée médiane de traitement a été de 13 mois et la durée totale de traitement a atteint presque 3 ans. 93,2% des patients ont reçu simultanément de l'AAS plus un traitement par thiénoopyridine et 6,8% uniquement de l'AAS. Parmi les patients ayant reçu un double traitement antiplaquettaire, 98,8% ont reçu du clopidogrel, 0,9% ont reçu de la ticlopidine et 0,3% ont reçu du prasugrel. Les patients ont reçu la première dose de Xarelto dès que possible après la phase de stabilisation du SCA, comprenant les procédures de revascularisation, au minimum 24 heures et jusqu'à 7 jours (moyenne : 4,7 jours) après leur admission à l'hôpital, et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. Les traitements par le rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour et le rivaroxaban 5 mg deux fois par jour ont tous deux été efficaces, en association à un traitement conventionnel par antiplaquettaires pour réduire davantage l'incidence des événements CV. Le traitement à 2,5 mg deux fois par jour a réduit la mortalité et il existe des données en faveur du fait que la dose la plus faible a été associée à un moindre risque de saignement ; par conséquent, le rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus une thiénoopyridine (clopidogrel ou ticlopidine) est recommandé pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un SCA avec élévation des biomarqueurs cardiaques.

Xarelto a significativement réduit l'incidence de survenue des événements du critère principal d'efficacité composite comprenant les décès d'origine CV, les IDM ou les AVC par comparaison avec le placebo. Le bénéfice s'est révélé par une diminution des décès d'origine CV et des IDM et est apparu précocement avec un effet constant du traitement pendant la totalité de la période de traitement (voir tableau 4 et figure 1). La fréquence de survenue du premier des critères secondaires d'efficacité (décès toutes causes confondues, IDM ou AVC) a également été réduite de façon significative. Une analyse supplémentaire rétrospective a montré une réduction numérique significative du taux d'incidence des thromboses intra-stent par comparaison avec le placebo (voir tableau 4). Les taux d'incidence relevés pour le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs TIMI non associés à un pontage aorto-coronarien (PAC)) a été plus élevé chez les patients traités par Xarelto que chez les patients ayant reçu le placebo (voir tableau 6). Cependant, les taux d'incidence des composantes du critère principal de tolérance, que sont les événements hémorragiques fatals, l'hypotension nécessitant un traitement par des agents inotropes intraveineux et les interventions chirurgicales pour hémorragies prolongées, ont été équilibrés entre Xarelto et le placebo. Les résultats d'efficacité des patients ayant bénéficié d'une intervention coronaire percutanée (ICP) sont présentés dans le tableau 5. Les résultats de tolérance dans ce sous-groupe de patients ayant bénéficié d'une ICP étaient comparables aux résultats dans la population générale.

Les patients avec élévation des biomarqueurs (troponine or CK-MB) et sans antécédent d'AVC/AIT ont constitué 80% de la population étudiée. Les résultats dans cette population ont également été cohérents par rapport aux résultats d'efficacité et de tolérance dans la population générale.

**Tableau 4 : Données d'efficacité de l'étude de phase III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

| Population de l'étude                           | Patients ayant présenté récemment un SCA <sup>a)</sup>  |                              |
|---|---|------------------------------|
| Posologie                                       | Xarelto 2,5 mg, deux fois par jour,<br>N = 5114<br>n (%)<br>Hazard Ratio (HR) (IC à 95%)<br>valeur de $p$ <sup>b)</sup> | Placebo<br>N = 5113<br>n (%) |
| Décès d'origine cardiovasculaire,<br>IDM ou AVC | 313 (6,1%)<br>0,84 (0,72-0,97) $p = 0,020^*$  | 376 (7,4%)                   |
| Décès toutes causes confondues,<br>IDM ou AVC   | 320 (6,3%)<br>0,83 (0,72-0,97) $p = 0,016^*$  | 386 (7,5%)                   |
| Décès d'origine cardiovasculaire                | 94 (1,8%)<br>0,66 (0,51-0,86) $p = 0,002^{**}$  | 143 (2,8%)                   |
| Décès toutes causes confondues                  | 103 (2,0%)<br>0,68 (0,53-0,87) $p = 0,002^{**}$   | 153 (3,0%)                   |
| IDM   | 205 (4,0%)<br>0,90 (0,75-1,09) $p = 0,270$  | 229 (4,5%)                   |
| AVC   | 46 (0,9%)<br>1,13 (0,74-1,73) $p = 0,562$   | 41 (0,8%)                    |
| Thrombose intra-stent                           | 61 (1,2%)<br>0,70 (0,51-0,97) $p = 0,033^{**}$  | 87 (1,7%)                    |

a) population en intention de traiter modifiée (population en intention de traiter pour thrombose intra-stent)

b) par comparaison avec le placebo ; valeur de  $p$  selon le test du Log-Rank

\* statistiquement supérieur

\*\* numériquement significatif

**Tableau 5 : Données d'efficacité de l'étude de phase III ATLAS ACS 2 TIMI 51 chez les patients ayant bénéficié d'une ICP**

| Population de l'étude                        | Patients ayant présenté récemment un SCA et ayant bénéficié d'une ICP <sup>a)</sup>                        |                              |
|--|--|------------------------------|
| Posologie                                    | Xarelto 2,5 mg, deux fois par jour,<br>N = 3114<br>n (%)<br>HR (IC à 95%) valeur de <i>p</i> <sup>b)</sup> | Placebo<br>N = 3096<br>n (%) |
| Décès d'origine cardiovasculaire, IDM ou AVC | 153 (4,9%)<br>0,94 (0,75-1,17) <i>p</i> = 0,572  | 165 (5,3%)                   |
| Décès d'origine cardiovasculaire             | 24 (0,8%)<br>0,54 (0,33-0,89) <i>p</i> = 0,013**   | 45 (1,5%)                    |
| Décès toutes causes                          | 31 (1,0%)<br>0,64 (0,41-1,01) <i>p</i> = 0,053   | 49 (1,6%)                    |
| IDM  | 115 (3,7%)<br>1,03 (0,79 - 1,33) <i>p</i> = 0,829  | 113 (3,6%)                   |
| Accident vasculaire cérébral                 | 27 (0,9%)<br>1,30 (0,74 - 2,31) <i>p</i> = 0,360   | 21 (0,7%)                    |
| Thrombose intra-stent                        | 47 (1,5%)<br>0,66 (0,46 - 0,95) <i>p</i> = 0,026**   | 71 (2,3%)                    |

a) population en intention de traiter modifiée (population en intention de traiter pour thrombose intra-stent)

b) par comparaison avec le placebo ; valeur de *p* selon le test du Log-Rank

\*\* numériquement significatif

**Tableau 6 : Données de tolérance de l'étude de phase III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

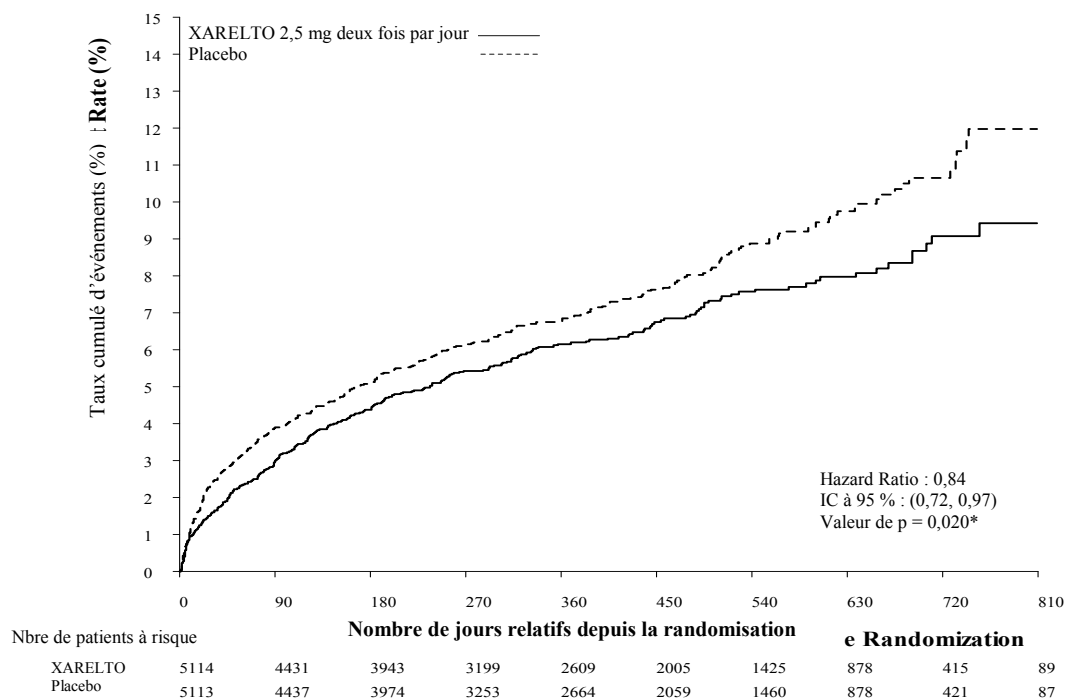
| Population de l'étude  | Patients ayant présenté récemment un SCA <sup>a)</sup>   |                              |
|--|--|------------------------------|
|  | Xarelto 2,5 mg, deux fois par jour,<br>N = 5115<br>n (%)<br>HR (IC à 95%) valeur de <i>p</i> <sup>b)</sup> | Placebo<br>N = 5125<br>n (%) |
| Événement hémorragique majeur<br>TIMI non associé à un pontage aorto-<br>coronarien* | 65 (1,3%)<br>3,46 (2,08-5,77) <i>p</i> = < 0,001*  | 19 (0,4%)                    |
| Événement hémorragique fatal   | 6 (0,1%)<br>0,67 (0,24-1,89) <i>p</i> = 0,450  | 9 (0,2%)                     |
| Hémorragie intracrânienne<br>symptomatique   | 14 (0,3%)<br>2,83 (1,02-7,86) <i>p</i> = 0,037   | 5 (0,1%)                     |
| Hypotension nécessitant un<br>traitement par des agents inotropes<br>intraveineux    | 3 (0,1%)   | 3 (0,1%)                     |
| Intervention chirurgicale pour<br>hémorragie prolongée                               | 7 (0,1%)   | 9 (0,2%)                     |
| Transfusion de 4 unités ou plus de<br>sang sur une période de 48 heures              | 19 (0,4%)  | 6 (0,1%)                     |

a) population d'évaluation de la tolérance, sous traitement

b) par comparaison avec le placebo ; valeur de *p* selon le test du Log-Rank

\* statistiquement significatif

**Figure 1 : Délai avant première survenue du critère principal d'efficacité (décès d'origine CV, IDM ou AVC)**



### MC/MAP

L'étude de phase III COMPASS (27 395 patients, 78,0% d'hommes, 22,0% de femmes) a démontré l'efficacité et la sécurité de Xarelto dans la prévention du critère composite incluant décès CV, IDM, AVC chez les patients présentant une MC ou une MAP symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. Les patients étaient suivis pendant une durée médiane de 23 mois et un maximum de 3,9 ans.

Les sujets ne nécessitant pas un traitement continu par un inhibiteur de la pompe à protons étaient randomisés au pantoprazole ou au placebo. Puis, tous les patients étaient randomisés selon un rapport 1:1:1 au rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour/AAS 100 mg une fois par jour, au rivaroxaban 5 mg deux fois par jour, ou à l'AAS 100 mg une fois par jour seul, et leurs placebos respectifs.

Les patients présentant une MC avaient une MC affectant plusieurs lits vasculaires et/ou un antécédent d'IDM. Pour les patients âgés de < 65 ans, il était nécessaire qu'ils présentent une athérosclérose impliquant au moins deux lits vasculaires ou au moins deux autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Les patients présentant une MAP avaient des antécédents d'interventions, tels qu'un pontage ou une angioplastie transluminale percutanée ou l'amputation d'un membre ou d'un pied pour une maladie vasculaire artérielle ou une claudication intermittente avec un index de pression systolique cheville/bras < 0,90 et/ou une sténose artérielle périphérique significative ou une précédente revascularisation de la carotide ou une sténose de l'artère carotide asymptomatique  $\geq 50\%$ .

Les critères d'exclusion incluaient les patients nécessitant une bithérapie antiplaquettaire ou un autre antiplaquettaire autre que l'AAS ou un traitement par anticoagulant oral et les patients à haut risque de saignement, ou présentant une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection < 30% ou une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association, ou tout accident vasculaire cérébral ischémique, non lacunaire, survenu dans le mois précédent ou tout antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou lacunaire.

Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec de l'AAS 100 mg une fois par jour était supérieur à l'AAS 100 mg dans la réduction du critère composite principal incluant décès CV, IDM, AVC (voir Tableau 7 et Figure 2).

Une augmentation significative du critère principal de sécurité (événements hémorragiques majeurs selon la classification modifiée de l'ISTH) a été observée chez les patients traités par Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec de l'AAS 100 mg une fois par jour par rapport aux patients recevant de l'AAS 100 mg une fois par jour (voir Tableau 8).

Pour le critère principal d'efficacité, le bénéfice observé de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec de l'AAS 100 mg une fois par jour par rapport à l'AAS 100 mg une fois par jour était d'un HR de 0,89 (IC à 95% : 0,7 – 1,1) chez les patients âgés de  $\geq 75$  ans (incidence : 6,3% vs 7,0%) et d'un HR de 0,70 (IC à 95% : 0,6 – 0,8) chez les patients âgés de < 75 ans (3,6% vs 5,0%). Pour les hémorragies majeures selon la classification modifiée de l'ISTH, l'augmentation du risque observée était d'un HR de 2,12 (IC à 95% : 1,5 – 3,0) chez les patients âgés de  $\geq 75$  ans (5,2% vs 2,5%) et d'un HR de 1,53 (IC à 95% : 1,2 – 1,9) chez les patients âgés de < 75 ans (2,6% vs 1,7%).

**Tableau 7: Données d'efficacité de l'étude de phase III COMPASS**

| Population de l'étude      | Patients présentant une MC/MAP <sup>a)</sup>                           |       |                            |       |                  |                           |
|----------------------------|--|-------|----------------------------|-------|------------------|---------------------------|
| Posologie                  | Xarelto 2.5 mg 2x/j en association avec de l'AAS 100 mg 1x/j<br>N=9152 |       | AAS 100 mg 1x/j.<br>N=9126 |       |                  |                           |
|                            | Patients avec événements   | KM %  | Patients avec événements   | KM %  | HR (IC à 95%)    | Valeur de p <sup>b)</sup> |
| AVC, IDM ou décès CV       | 379 (4,1%)   | 5,20% | 496 (5,4%)                 | 7,17% | 0,76 (0,66;0,86) | p = 0,00004*              |
| - AVC                      | 83 (0,9%)  | 1,17% | 142 (1,6%)                 | 2,23% | 0,58 (0,44;0,76) | p = 0,00006               |
| - IDM                      | 178 (1,9%)   | 2,46% | 205 (2,2%)                 | 2,94% | 0,86 (0,70;1,05) | p = 0,14458               |
| - Décès CV                 | 160 (1,7%)   | 2,19% | 203 (2,2%)                 | 2,88% | 0,78 (0,64;0,96) | p = 0,02053               |
| Mortalité toutes causes    | 313 (3,4%)   | 4,50% | 378 (4,1%)                 | 5,57% | 0,82 (0,71;0,96) |                           |
| Ischémie aiguë des membres | 22 (0,2%)  | 0,27% | 40 (0,4%)                  | 0,60% | 0,55 (0,32;0,92) |                           |

a) analyse sur la population en intention de traiter, analyses principales

b) vs. AAS 100 mg ; valeur de p du Log-Rank

\* La réduction pour le critère principal d'efficacité était statistiquement supérieure.

2x/j : deux fois par jour ; IC : intervalle de confiance ; KM % : estimation du risque d'incidence cumulée calculé à 900 jours selon Kaplan-Meier ; CV : cardiovasculaire ; IDM : infarctus du myocarde ; 1x/j : une fois par jour

**Tableau 8 : Données de sécurité de l'étude de phase III COMPASS**

| Population de l'étude   | Patients présentant une MC/MAP <sup>a)</sup>  |  |  |
|---|---|--|--|
| Posologie   | Xarelto 2.5 mg 2x/j en association avec de l'AAS 100 mg 1x/j, N=9152<br>n (Risque cum. %) | AAS 100 mg 1x/j<br>N=9126<br>n (Risque cum. %) | Hazard Ratio (IC à 95%)<br>Valeur de p <sup>b)</sup> |
| <u>Hémorragies majeures selon la classification modifiée de l'ISTH</u>  | 288 (3,9%)  | 170 (2,5%)                                     | 1,70 (1,40;2,05)<br>p < 0,00001                      |
| - Événement hémorragique fatal  | 15 (0,2%)   | 10 (0,2%)                                      | 1,49 (0,67;3,33)<br>p = 0,32164                      |
| - Hémorragie symptomatique affectant un organe critique (non fatale)  | 63 (0,9%)   | 49 (0,7%)                                      | 1,28 (0,88;1,86)<br>p = 0,19679                      |
| - Hémorragie au niveau d'un site chirurgical nécessitant une réopération (non fatale, pas dans un organe critique)          | 10 (0,1%)   | 8 (0,1%)                                       | 1,24 (0,49;3,14)<br>p = 0,65119                      |
| - Hémorragie conduisant à une hospitalisation (non fatale, pas dans un organe critique, ne nécessitant pas une réopération) | 208 (2,9%)  | 109 (1,6%)                                     | 1,91 (1,51;2,41)<br>p < 0,00001                      |

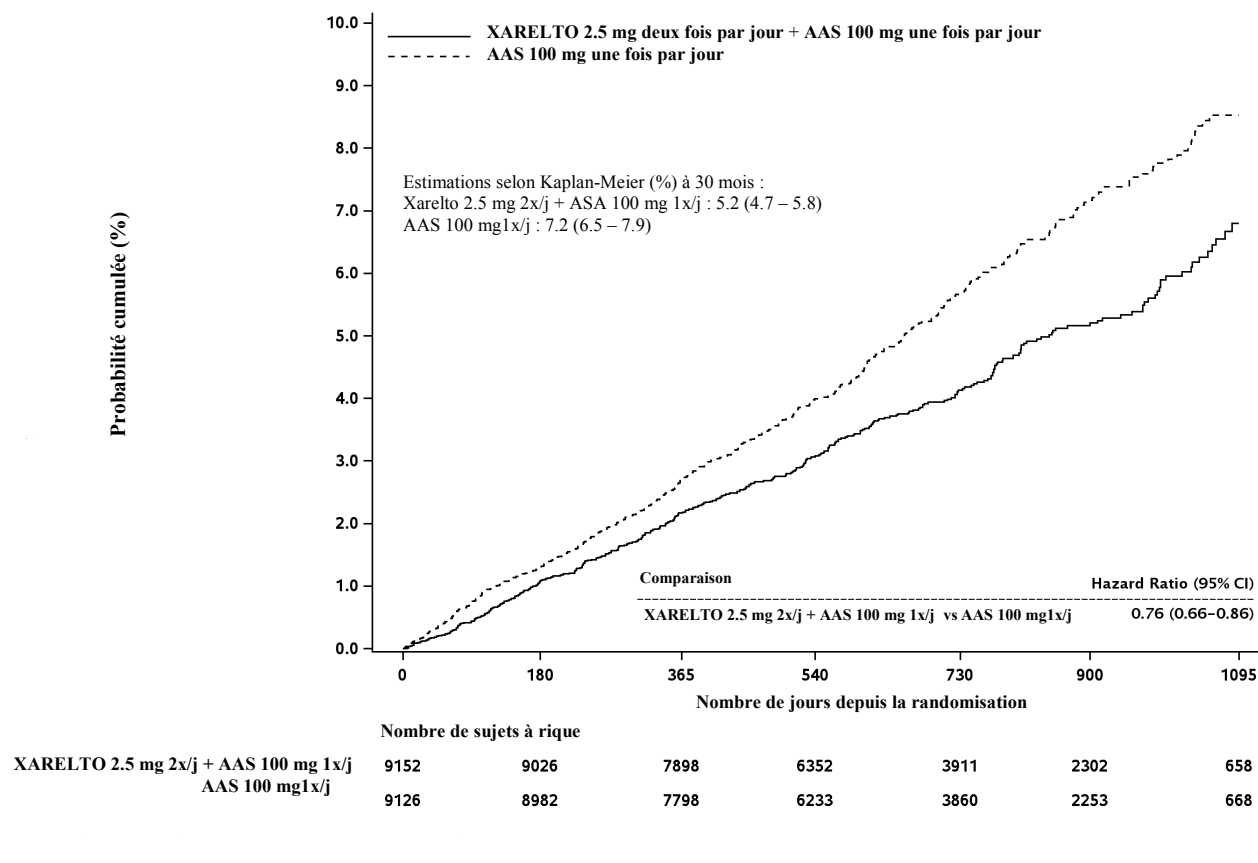
| Population de l'étude                 | Patients présentant une MC/MAP <sup>a)</sup>   |   |   |
|---------------------------------------|--|---|---|
| Posologie                             | Xarelto 2.5 mg 2x/j<br>en association avec<br>de l'AAS 100 mg<br>1x/j, N=9152<br>n (Risque cum. %) | AAS 100 mg 1x/j<br><br>N=9126<br>n (Risque cum.<br>%) | Hazard Ratio<br>(IC à 95%)<br><br>Valeur de p <sup>b)</sup> |
| - Avec séjour d'une nuit              | 172 (2,3%)   | 90 (1,3%)   | 1,91 (1,48;2,46)<br>p < 0,00001                             |
| - Sans séjour d'une nuit              | 36 (0,5%)  | 21 (0,3%)   | 1,70 (0,99;2,92)<br>p = 0,04983                             |
| Hémorragie gastro-intestinale majeure | 140 (2,0%)   | 65 (1,1%)   | 2,15 (1,60;2,89)<br>p < 0,00001                             |
| Hémorragie intra-crânienne majeure    | 28 (0,4%)  | 24 (0,3%)   | 1,16 (0,67;2,00)<br>p = 0,59858                             |

a) analyse sur la population en intention de traiter, analyses principales

b) vs. AAS 100 mg ; valeur de p du Log-Rank

2x/j. : deux fois par jour ; IC : intervalle de confiance ; Risque cum. : risque de l'incidence cumulée (estimations de Kaplan-Meier) à 30 mois ; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis ; 1x/j. : une fois par jour

**Figure 2 : Délai avant première survenue du critère principal d'efficacité (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, décès cardiovasculaire) dans l'étude COMPASS**



2x/j : deux fois par jour ; 1x/j : une fois par jour ; IC : intervalle de confiance

### Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des événements thromboemboliques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas.

L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la  $C_{max}$  du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg. Les comprimés de 2,5 mg et 10 mg de rivaroxaban peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose. Ce phénomène est plus marqué lors d'une prise à jeun que lors d'une prise avec des aliments. La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30% et 40%.

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29% et 56% de l'ASC et de la  $C_{max}$  a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

La biodisponibilité (ASC et  $C_{max}$ ) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.

Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

### Distribution

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92% à 95%, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le  $V_{eq}$  est d'environ 50 litres.

### Biotransformation et élimination

Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.

La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*, protéine de résistance au cancer du sein).

Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se



fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

### Populations particulières

#### *Sexe*

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

#### *Personnes âgées*

Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une ASC moyenne environ 1,5 fois supérieure, principalement en raison de la réduction de la clairance totale (apparente) et rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Poids*

Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (moins de 25%). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Différences inter-ethniques*

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.

Xarelto est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisance rénale*

Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.

Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

### Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour pour la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90%) 2 à 4 h et environ 12 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) était respectivement de 47 mcg/l (13 - 123) et 9,2 mcg/l (4,4 - 18).

### Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCA, Heptest) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 5 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle  $E_{max}$ . En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est d'environ 3 à 4 s/(100 mcg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité et de cancérogénèse et de toxicité juvénile n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents. Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (complications hémorragiques, par ex.). Une toxicité embryo-fœtale (fausse-couche post-implantatoire, retard/progression de l'ossification, tâches hépatiques multiples de couleur claire) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des taux plasmatiques cliniquement pertinents. Lors de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour la mère.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Lactose monohydraté  
Hypromellose 2910  
Laurylsulfate de sodium  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Macrogol 3350  
Hypromellose 2910  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer jaune (E 172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium par boîtes de 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 ou 196 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 ou conditionnements multiples contenant 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés. Plaquette thermoformée (PVC/PVDC/feuille d'aluminium) par boîte de 14 comprimés pelliculés. Flacons en HDPE avec bouchon à vis en PP contenant 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30 septembre 2008

Date de dernier renouvellement : 22 mai 2018

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

*Prévention des ETEVE chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou*

La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue.

La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique.

- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée.
- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain.

### *Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP*

La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP.

Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP.

Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée.

La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4).

|  | Période de traitement  | Posologie  | Dose quotidienne totale |
|--|--|--|-------------------------|
| Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP | Jours 1 - 21   | 15 mg deux fois par jour                                 | 30 mg                   |
|  | Jour 22 et suivants  | 20 mg une fois par jour                                  | 20 mg                   |
| Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP               | À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP | 10 mg une fois par jour<br>ou<br>20 mg une fois par jour | 10 mg<br>ou 20 mg       |

Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 - 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 10 mg par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

### *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto*

Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est  $\leq 2,5$ .

Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) sont faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5).

### *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)*

Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR.

En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2,0$ . Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2).

### *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto*

Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.).

### *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux*

La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence.

L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $< 15$  ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

- Pour la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2).
- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).  
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).  
Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

#### *Insuffisance hépatique*

L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2).

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

### *Poids*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

### *Sexe*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

### Mode d'administration

Xarelto est pour usage par voie orale.

Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale.

Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau (voir rubrique 5.2).

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.

Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban, etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5).

Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement.

### Risque hémorragique

Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Xarelto doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Xarelto doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère.

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8). Chez les patients recevant Xarelto pour la prévention des ETEV après une chirurgie programmée de la hanche ou de genou, la surveillance peut se faire sous forme d'examens cliniques réguliers, d'une surveillance attentive du drainage de la plaie chirurgicale et de dosages réguliers du taux d'hémoglobine. Toute chute inexplicite du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.

Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence (voir rubriques 5.1 et 5.2)

#### Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Xarelto doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

#### Interaction avec d'autres médicaments

L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (tel que le ritonavir). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement (voir rubrique 4.5).

Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS) et les anti-agrégants plaquettaires ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubrique 4.5).



### Autres facteurs de risque hémorragique

Comme les autres médicaments antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement, notamment dans les cas suivants

- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis,
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par ex. maladie inflammatoire chronique des intestins, oesophagite, gastrite et reflux gastro-oesophagien),
- rétinopathie vasculaire,
- bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.

### Patients porteurs de valves artificielles

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; aucune donnée ne permet donc d'établir que Xarelto puisse maintenir une anticoagulation appropriée dans cette population de patients. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez ces patients.

### Intervention chirurgicale pour une fracture de hanche

L'efficacité et la tolérance du rivaroxaban n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études cliniques interventionnelles chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche.

### Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

Xarelto n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire dans la mesure où la tolérance et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

### Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire

La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique du rivaroxaban doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible (voir rubrique 5.2).

Au moins 18 heures doivent s'écouler après la dernière prise de rivaroxaban avant de retirer un cathéter péridural. Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.

En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

### Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales autres qu'une chirurgie programmée de prothèse de la hanche ou du genou

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto 10 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'évaluation clinique du médecin. Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.

Le traitement par Xarelto doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2).

#### Personnes âgées

Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge (voir rubrique 5.2).

#### Réactions cutanées

Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique et des syndromes de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruptions cutanées généralisées, fièvre élevée, éosinophilie et atteintes systémiques (syndrome DRESS), ont été signalées lors de l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique 4.8). Le risque d'apparition de ces réactions chez les patients semble être plus élevé en début de traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient dans les premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée sévère (par ex : une éruption diffuse, intense et/ou bulleuse) ou de tout autre signe d'hypersensibilité accompagné de lésions des muqueuses.

#### Informations concernant les excipients

Xarelto contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC du rivaroxaban et de 1,7 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban ; de même, l'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,5 fois la valeur moyenne de l'ASC du rivaroxaban et de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Ces associations peuvent entraîner un risque majoré de saignement. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.4).

Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban.

L'interaction avec la clarithromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la  $C_{max}$  moyenne du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque.

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. L'interaction avec le fluconazole semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

Les données cliniques disponibles avec la dronédarone étant limitées, cette association doit donc être évitée.

#### Anticoagulants

Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.

Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### AINS/anti-agrégants plaquettaires

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.

Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.

La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

#### ISRS/IRSN

Comme avec les autres anticoagulants, il est possible que les patients soient exposés à un risque accru de saignement en cas d'utilisation simultanée d'ISRS ou d'IRSN en raison des effets rapportés de ces médicaments sur les plaquettes. Lors de leur utilisation concomitante au cours du programme clinique du rivaroxaban, des taux numériquement supérieurs d'événements hémorragiques majeurs ou de saignements non majeurs cliniquement pertinents ont été observés dans tous les groupes de traitement.

#### Warfarine

Le passage de la warfarine, un anti-vitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Néoplastine) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*) ont été additifs.

Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.

Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la  $C_{min}$  du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minimale par le rivaroxaban pendant cette période.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban.

#### Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, a entraîné une diminution d'environ 50% de l'ASC moyenne du rivaroxaban, associée à une réduction de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis (*Hypericum perforatum*), par ex.) peut

également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. En conséquence, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose.

#### Autres traitements concomitants

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de midazolam (substrat du CYP 3A4), de digoxine (substrat de la P-gp), d'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et de la P-gp) ou d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les isoformes principaux du CYP, tels que le CYP3A4.

Aucune interaction cliniquement pertinente avec les aliments n'a été observée (voir rubrique 4.2).

#### Effets sur les analyses de laboratoire

Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA, Heptest, par ex.) sont modifiées comme le laisse prévoir le mode d'action du rivaroxaban (voir rubrique 5.1).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, le risque potentiel de saignement et le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban, Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par le rivaroxaban.

#### Allaitement

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez les mères allaitantes. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Xarelto est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non prise de Xarelto.

#### Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'homme pour évaluer les effets du rivaroxaban sur la fertilité. Aucun effet n'a été observé dans une étude sur la fertilité des mâles et des femelles chez le rat (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Xarelto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des syncopes (fréquence : peu fréquent) et des sensations vertigineuses (fréquence : fréquent) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53 103 patients exposés au rivaroxaban (voir tableau 1).

**Tableau 1 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III**

| <b>Indication</b>  | <b>Nombre de patients*</b> | <b>Dose quotidienne totale</b>   | <b>Durée maximale du traitement</b> |
|--|----------------------------|--|-------------------------------------|
| Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou | 6 097                      | 10 mg  | 39 jours                            |
| Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë  | 3 997                      | 10 mg  | 39 jours                            |
| Traitement des TVP, de l'EP et prévention des récurrences  | 6 790                      | Jours 1 - 21 : 30 mg<br>Jour 22 et suivants : 20 mg<br>Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg                    | 21 mois                             |
| Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire   | 7 750                      | 20 mg  | 41 mois                             |
| Prévention des évènements athérotrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)   | 10 225                     | 5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine | 31 mois                             |
| Prévention des évènements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP   | 18 244                     | 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls   | 47 mois                             |

\* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (Tableau 2) (voir aussi rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %).

**Tableau 2 : taux de survenue des saignements\* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées**

| <b>Indication</b>  | <b>Tout saignement</b>      | <b>Anémie</b>                  |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
| Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou    | 6,8% des patients           | 5,9% des patients              |
| Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë                                    | 12,6% des patients          | 2,1% des patients              |
| Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences  | 23% des patients            | 1,6% des patients              |
| Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire | 28 pour 100 patient-années  | 2,5 pour 100 patient-années    |
| Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA   | 22 pour 100 patient-années  | 1,4 pour 100 patient-années    |
| Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP                            | 6,7 pour 100 patient-années | 0,15 pour 100 patient-années** |

\* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués.

\*\* Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

#### Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

très rare ( $< 1/10\ 000$ )

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

**Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation\***

| 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><br>Thrombopénie |      |  |                        |
| <b>Affections du système immunitaire</b>  |   |      |  |                        |
|   | Réaction allergique, dermatite allergique<br>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  |      |  |                        |

| Fréquent  | Peu fréquent  | Rare   | Très rare  | Fréquence indéterminée  |
|---|---|--|--|---|
| <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)  | Œdème 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>  |  |  |   |



| Fréquent  | Peu fréquent | Rare                                    | Très rare | Fréquence indéterminée |
|---|--------------|---|-----------|------------------------|
| <b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>   |              |   |           |                        |
| Hémorragie post-opératoire (dont anémie post-opératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante <sup>A</sup> |              | Pseudoanévrisme vasculaire <sup>C</sup> |           |                        |

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)

B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récives

C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)

\* Une approche sélective prédéfinie du recueil des événements indésirables a été utilisée. Étant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau.

#### Description de certains effets indésirables

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge des saignements »). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés.

Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 600 mg ont été signalés sans aucune complication hémorragique ou autre effet indésirable. A des doses supratherapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.

Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est disponible.

L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

### Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration d'un agent procoagulant spécifique doit être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (voir rubrique 5.1).

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu. Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique et aucune donnée sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'aprotinine chez les personnes traitées par le rivaroxaban. En outre, il n'existe pas de justification scientifique sur des bénéfices potentiels ni d'expérience sur l'utilisation de l'agent hémostatique systémique, la desmopressine, chez les personnes traitées par le rivaroxaban. Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa, code ATC : B01AF01

#### Mécanisme d'action

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.

#### Effets pharmacodynamiques

Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban ( $r = 0,98$ ), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres

anticoagulants. Chez les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 13 et 25 s (les valeurs de référence avant l'intervention étant comprises entre 12 et 15 s).

Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains (N=22) a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entraîné une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).

Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou*

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour montrer l'efficacité du rivaroxaban en prévention des ETEV, c.-à-d. des thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales et des embolies pulmonaires (EP), chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs. Plus de 9 500 patients (7 050 arthroplasties totales de la hanche et 2 531 arthroplasties totales du genou) ont été évalués lors des essais cliniques de phase III, contrôlés, randomisés, en double aveugle, du programme RECORD.

Le traitement par rivaroxaban 10 mg en une prise quotidienne, débuté au plus tôt 6 heures après l'intervention, a été comparé au traitement par énoxaparine 40 mg en une prise quotidienne débuté 12 heures avant l'intervention.

Lors des trois études de phase III (voir tableau 4), le rivaroxaban a significativement réduit l'incidence des ETEV totaux (TVP symptomatiques ou détectées par phlébographie, EP non fatales et décès) et des ETEV majeurs (TVP proximales, EP non fatales et décès liés aux ETEV), c.-à-d. le critère d'évaluation principal et le critère d'évaluation secondaire majeur prédéfinis de l'efficacité. Par ailleurs, lors de ces trois études, la fréquence des ETEV symptomatiques (TVP symptomatiques, EP non fatales et, décès liés aux ETEV) a été inférieure chez les patients traités par rivaroxaban par rapport à celle observée chez les patients traités par énoxaparine.

L'incidence d'événements hémorragiques majeurs, critère principal d'évaluation de la tolérance, a été comparable chez les patients, qu'ils soient traités par rivaroxaban 10 mg ou par énoxaparine 40 mg.

**Tableau 4 : Données d'efficacité et de sécurité issues des études cliniques de phase III**

|  | RECORD 1  |   |          | RECORD 2  |   |          | RECORD 3   |   |          |
|--|---|---|----------|---|---|----------|--|---|----------|
| Population de l'étude                              | 4 541 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de hanche |   |          | 2 509 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de hanche |   |          | 2 531 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale du genou |   |          |
| Posologie et durée du traitement après l'opération | Rivaroxaban<br>10 mg 1x/j<br>35 ± 4 jours                           | Énoxaparine<br>40 mg 1x/j<br>35 ± 4 jours | <i>p</i> | Rivaroxaban<br>10 mg 1x/j<br>35 ± 4 jours                           | Énoxaparine<br>40 mg 1x/j<br>12 ± 2 jours | <i>p</i> | Rivaroxaban<br>10 mg 1x/j<br>12 ± 2 jours                          | Énoxaparine<br>40 mg 1x/j<br>12 ± 2 jours | <i>p</i> |
| ETEV globaux                                       | 18 (1,1%)   | 58 (3,7%)                                 | < 0,001  | 17 (2,0%)   | 81 (9,3%)                                 | < 0,001  | 79 (9,6%)  | 166 (18,9%)                               | < 0,001  |
| ETEV majeurs                                       | 4 (0,2%)  | 33 (2,0%)                                 | < 0,001  | 6 (0,6%)  | 49 (5,1%)                                 | < 0,001  | 9 (1,0%)   | 24 (2,6%)                                 | 0,01     |
| ETEV symptomatiques                                | 6 (0,4%)  | 11 (0,7%)                                 |          | 3 (0,4%)  | 15 (1,7%)                                 |          | 8 (1,0%)   | 24 (2,7%)                                 |          |
| Événements hémorragiques majeurs                   | 6 (0,3%)  | 2 (0,1%)                                  |          | 1 (0,1%)  | 1 (0,1%)                                  |          | 7 (0,6%)   | 6 (0,5%)                                  |          |

L'analyse poolée des résultats des études de phase III confirme les données obtenues au cours des différentes études en terme de réduction des ETEV totaux, des ETEV majeurs et des ETEV symptomatiques avec rivaroxaban 10 mg par rapport à l'énoxaparine 40 mg, en une prise quotidienne.

En plus du programme de phase III RECORD, une étude de cohorte ouverte, non interventionnelle, post-autorisation (XAMOS) a été conduite chez 17413 patients ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique majeure de la hanche ou du genou, afin de comparer le rivaroxaban à d'autres traitements médicamenteux thromboprophylactiques (traitement conventionnel) dans les conditions réelles d'utilisation. Des ETEV symptomatiques sont survenus chez 57 patients (0,6%) dans le groupe rivaroxaban (N = 8778) et chez 88 patients (1,0%) dans le groupe traitement conventionnel (N = 8635 ; HR 0,63 ; IC à 95% : 0,43 - 0,91) ; population d'analyse de la sécurité). Des événements hémorragiques majeurs sont survenus chez 35 patients (0,4%) et 29 patients (0,3%) dans le groupe rivaroxaban et traitement conventionnel respectivement (HR 1,10 ; IC à 95% : 0,67 - 1,80). Ainsi, les résultats de cette étude non interventionnelle sont cohérents avec ceux des études pivots randomisées.

#### *Traitement des TVP, des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP*

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récurrences. Plus de 12 800 patients ont été évalués dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice) et une analyse poolée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été conduite. La durée globale de traitement combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP (les patients présentant une EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

Au cours des 3 premières semaines de traitement de la TVP aiguë, le rivaroxaban a été administré en deux prises par jour de 15 mg. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans l'étude Einstein PE, 4 832 patients atteints d'une EP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de l'EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

Pour le traitement initial de l'EP aiguë, la dose a été de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans les deux études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement comparateur était l'énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours en association avec un anti-vitamine K jusqu'à atteindre un TQ/INR compris dans l'intervalle thérapeutique ( $\geq 2,0$ ). Le traitement a ensuite été poursuivi avec un anti-vitamine K dont la dose a été ajustée de façon à maintenir les valeurs du TQ/INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0.

Dans l'étude Einstein Extension, 1 197 patients atteints de TVP ou d'EP ont été étudiés dans le cadre de la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était, selon l'évaluation clinique de l'investigateur, de 6 ou 12 mois supplémentaires chez des patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois pour une thrombose veineuse. Le traitement par Xarelto à 20 mg en une seule prise par jour a été comparé à un placebo.

Les critères principaux et secondaires prédéfinis d'efficacité étaient identiques dans les études Einstein DVT, PE et Extension. Le critère principal d'efficacité était la récurrence symptomatique d'événements thromboemboliques veineux (ETE), critère composite réunissant les récurrences de TVP ou les EP fatales ou non fatales. Le critère secondaire d'efficacité était un critère composite réunissant les récurrences de TVP, les EP n'ayant pas conduit au décès et la mortalité toutes causes confondues.

Dans l'étude Einstein Choice, 3 396 patients présentant une TVP et/ou une EP symptomatique confirmée et ayant reçu 6 - 12 mois de traitement anticoagulant ont été étudiés dans le cadre de la prévention des EP fatales ou des récurrences sous forme de TVP ou d'EP symptomatique non fatale. Les patients chez lesquels la poursuite d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique était indiquée ont été exclus de l'étude. La durée du traitement était de 12 mois maximum, selon la date de randomisation de chacun (durée médiane : 351 jours). Les traitements par Xarelto à 20 mg en une prise par jour et par Xarelto à 10 mg en une prise par jour ont été comparés au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique une fois par jour.

Le critère principal d'efficacité était la récurrence symptomatique d'ETE, critère composite réunissant les récurrences de TVP ou les EP fatales ou non fatales.

Dans l'étude Einstein DVT (voir le Tableau 5), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p < 0,0001$  [test de non-infériorité] ; Hazard Ratio (HR) : 0,680 [0,443 - 1,042] ;  $p = 0,076$  [test de supériorité]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été en faveur du rivaroxaban, avec un HR de 0,67 (IC à 95% : 0,47 - 0,95, valeur nominale de  $p = 0,027$ ). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 60,3% du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 189 jours et durant 55,4%, 60,1% et 62,8% du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP ( $p$  d'interaction = 0,932). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,69 (IC à 95% : 0,35 - 1,35).

Les taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) et du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs), ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

**Tableau 5 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein DVT**

|   |  |   |
|---|--|---|
| Population de l'étude   | 3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique |   |
| Posologie et durée du traitement  | Xarelto <sup>a)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 1 731                      | Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 1 718 |
| Récidive d'EDEV* symptomatique  | 36<br>(2,1%)   | 51<br>(3,0%)  |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique  | 20<br>(1,2%)   | 18<br>(1,0%)  |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique  | 14<br>(0,8%)   | 28<br>(1,6%)  |
| EP et TVP symptomatiques  | 1<br>(0,1%)  | 0   |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue              | 4<br>(0,2%)  | 6<br>(0,3%)   |
| Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents | 139<br>(8,1%)  | 138<br>(8,1%)   |
| Événements hémorragiques majeurs  | 14<br>(0,8%)   | 20<br>(1,2%)  |

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul

\*  $p < 0,0001$  (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ; HR : 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (supériorité)

Dans l'étude Einstein PE (voir le tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p = 0,0026$  (test de non-infériorité) ; HR : 1,123 [0,749 - 1,684]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,849 (IC à 95% : 0,633 - 1,139, valeur nominale de  $p = 0,275$ ). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 63% du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 215 jours et durant 57%, 62% et 65% du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP ( $p$  d'interaction = 0,082). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,642 (IC à 95% : 0,277 - 1,484).

Le taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) a été légèrement plus faible dans le groupe de traitement rivaroxaban (10,3% (249/2 412)) que dans le groupe de traitement énoxaparine/AVK (11,4% (274/2 405)). Le taux d'incidence du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a été plus faible dans le groupe rivaroxaban (1,1% (26/2 412)) que dans le groupe énoxaparine/AVK (2,2% (52/2 405)) avec un HR de 0,493 (IC à 95% : 0,308 - 0,789).

**Tableau 6 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein PE**

|   |  |   |
|---|--|---|
| Population de l'étude   | 4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique |   |
| Posologie et durée du traitement  | Xarelto <sup>a)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 2 419                | Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 2 413 |
| Récidive d'EDEV* symptomatique  | 50<br>(2,1%)   | 44<br>(1,8%)  |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique  | 23<br>(1%)   | 20<br>(0,8%)  |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique  | 18<br>(0,7%)   | 17<br>(0,7%)  |
| EP et TVP symptomatiques  | 0  | 2<br>(< 0,1%)   |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue              | 11<br>(0,5%)   | 7<br>(0,3%)   |
| Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents | 249<br>(10,3%)   | 274<br>(11,4%)  |
| Événements hémorragiques majeurs  | 26<br>(1,1%)   | 52<br>(2,2%)  |

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul

\*  $p < 0,0026$  (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ; HR : 1,123 (0,749 - 1,684)

Une analyse poolée prédéfinie des résultats des études Einstein DVT et Einstein PE a été conduite (voir tableau 7).

**Tableau 7 : Données d'efficacité et de tolérance de l'analyse poolée de phase III Einstein DVT et Einstein PE**

|   |   |   |
|---|---|---|
| Population de l'étude   | 8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique |   |
| Posologie et durée du traitement  | Xarelto <sup>a)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 4 150                       | Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 4 131 |
| Récidive d'ETEV* symptomatique  | 86<br>(2,1%)  | 95<br>(2,3%)  |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique  | 43<br>(1%)  | 38<br>(0,9%)  |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique  | 32<br>(0,8%)  | 45<br>(1,1%)  |
| EP et TVP symptomatiques  | 1<br>(< 0,1%)   | 2<br>(< 0,1%)   |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue              | 15<br>(0,4%)  | 13<br>(0,3%)  |
| Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents | 388<br>(9,4%)   | 412<br>(10,0%)  |
| Événements hémorragiques majeurs  | 40<br>(1,0%)  | 72<br>(1,7%)  |

- a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour
- b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul
- \*  $p < 0,0001$  (non-infériorité avec un HR prédéfini de 1,75) ; HR : 0,886 (0,661 - 1,186)

Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) dans l'analyse poolée a été rapporté avec un HR de 0,771 (IC à 95% : 0,614 - 0,967) ; valeur nominale de  $p = 0,0244$ .

Dans l'étude Einstein Extension (voir tableau 8), le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour les critères principaux et secondaires d'efficacité. Concernant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs), une incidence numériquement plus élevée non significative a été observée chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour en comparaison au placebo. Concernant le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents), les taux ont été plus élevés chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour que chez les patients sous placebo.



**Tableau 8 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Extension**

|  |  |                                    |
|--|--|------------------------------------|
| Population de l'étude  | 1 197 patients, poursuite du traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux |                                    |
| Posologie et durée du traitement                                       | Xarelto <sup>a)</sup><br>6 ou 12 mois<br>N = 602   | Placebo<br>6 ou 12 mois<br>N = 594 |
| Récurrence d'ETE <sup>v</sup> * symptomatique                          | 8<br>(1,3%)  | 42<br>(7,1%)                       |
| Récurrence sous forme d'EP symptomatique                               | 2<br>(0,3%)  | 13<br>(2,2%)                       |
| Récurrence de TVP symptomatique  | 5<br>(0,8%)  | 31<br>(5,2%)                       |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue | 1<br>(0,2%)  | 1<br>(0,2%)                        |
| Événements hémorragiques majeurs                                       | 4<br>(0,7%)  | 0<br>(0,0%)                        |
| Saignements non majeurs cliniquement pertinents                        | 32<br>(5,4%)   | 7<br>(1,2%)                        |

a) Rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour

\*  $p < 0,0001$  (supériorité), HR : 0,185 (0,087 - 0,393)

Dans l'étude Einstein Choice (voir le tableau 9), les traitements par Xarelto à 20 mg et à 10 mg ont tous deux été supérieurs au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique concernant le critère principal d'efficacité. Le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a donné des résultats similaires chez les patients traités par Xarelto à 20 mg et à 10 mg une fois par jour en comparaison au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique.

**Tableau 9 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Choice**

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| Population de l'étude  | 3 396 patients, poursuite de la prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux |  |   |
| Posologie  | Xarelto 20 mg une fois par jour<br>N = 1 107  | Xarelto 10 mg une fois par jour<br>N = 1 127 | AAS 100 mg une fois par jour<br>N = 1 131 |
| Durée médiane du traitement [intervalle interquartile]                     | 349 [189-362] jours   | 353 [190-362] jours                          | 350 [186-362] jours                       |
| Récidive d'EDEV symptomatique  | 17<br>(1,5%)*   | 13<br>(1,2%)**                               | 50<br>(4,4%)                              |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique                                     | 6<br>(0,5%)   | 6<br>(0,5%)                                  | 19<br>(1,7%)                              |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique                                   | 9<br>(0,8%)   | 8<br>(0,7%)                                  | 30<br>(2,7%)                              |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue     | 2<br>(0,2%)   | 0  | 2<br>(0,2%)                               |
| Récidive d'EDEV symptomatique, IDM, AVC ou embolie systémique hors SNC     | 19<br>(1,7%)  | 18<br>(1,6%)                                 | 56<br>(5,0%)                              |
| Événements hémorragiques majeurs   | 6<br>(0,5%)   | 5<br>(0,4%)                                  | 3<br>(0,3%)                               |
| Saignements non majeurs cliniquement pertinents                            | 30<br>(2,7%)  | 22<br>(2,0%)                                 | 20<br>(1,8%)                              |
| Récidive d'EDEV symptomatique ou saignement majeur (bénéfice clinique net) | 23<br>(2,1%)+   | 17<br>(1,5%)++                               | 53<br>(4,7%)                              |

\*  $p < 0,001$  (supériorité) Xarelto 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (supériorité) Xarelto 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)

+ Xarelto 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27 - 0,71),  $p = 0,0009$  (nominal)

++ Xarelto 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,32 (0,18 - 0,55),  $p < 0,0001$  (nominal)

En plus du programme de phase III EINSTEIN, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle (XALIA) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les récurrences d'EDEV, les événements hémorragiques majeurs et les décès. Au total, 5 142 patients atteints de TVP en phase aiguë ont été inclus pour étudier la tolérance à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant conventionnel dans des conditions réelles d'utilisation. Les taux des événements hémorragiques majeurs, de récurrences d'EDEV et des décès toutes causes confondues observés avec le rivaroxaban ont été de 0,7%, 1,4% et 0,5% respectivement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient différentes notamment l'âge, la présence d'un cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse ajustée selon un score de propension pré-spécifié a été utilisée pour ajuster les différences à l'inclusion, malgré cela, des facteurs de confusion résiduels sont susceptibles d'influencer les résultats. Les HRs ajustés comparant le

rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récurrences d'ETEVE et les décès toutes causes confondues ont été de 0,77 (IC à 95% : 0,40 - 1,50), 0,91 (IC à 95% : 0,54 - 1,54) et 0,51 (IC à 95% : 0,24 - 1,07) respectivement. Ces résultats en pratique clinique sont cohérents avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

### Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des événements thromboemboliques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et sa biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas.

L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la  $C_{max}$  du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg. Les comprimés de 2,5 mg et de 10 mg de rivaroxaban peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour. A des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, et de ce fait, la biodisponibilité du rivaroxaban, ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose. Ce phénomène est plus marqué à jeun qu'après une prise alimentaire. La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30% et 40%, à l'exception du jour de l'intervention et du jour suivant où la variabilité est plus élevée (70%).

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29% et 56% de l'ASC et de la  $C_{max}$  a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulé est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

La biodisponibilité (ASC et  $C_{max}$ ) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.

Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

### Distribution

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92% à 95%, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le  $V_{eq}$  est d'environ 50 litres.

### Biotransformation et élimination

Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.

La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*, protéine de résistance au cancer du sein).

Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

### Populations particulières

#### *Sexe*

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

#### *Personnes âgées*

Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une ASC moyenne environ 1,5 fois supérieure, principalement en raison de la réduction de la clairance totale (apparente) et rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Poids*

Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (moins de 25%). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Différences inter-ethniques*

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child et Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child et Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.

Xarelto est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisance rénale*

Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4). Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.

Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

#### Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) à la dose de 10 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90%) 2 à 4 h et environ 24 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximale et minimale durant l'intervalle entre les doses) a été respectivement de 101 mcg/l (7 - 273) et 14 mcg/l (4 - 51).

#### Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCA, Heptest) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 5 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle  $E_{max}$ . En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est d'environ 3 à 4 s/(100 mcg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains. Chez les patients, le facteur Xa et le TQ initiaux ont été influencés par l'intervention chirurgicale et montrent une différence dans la pente concentration-TQ entre le jour suivant l'opération et l'état d'équilibre.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents.

Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (complications hémorragiques, par ex.). Une toxicité embryo-fœtale (fausse-couche post-implantatoire, retard/progression de l'ossification, tâches hépatiques multiples de couleur claire) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des taux plasmatiques cliniquement pertinents. Lors de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour la mère.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Lactose monohydraté  
Hypromellose 2910  
Laurylsulfate de sodium  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Macrogol 3350  
Hypromellose 2910  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer rouge (E 172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium par boîtes de 5, 10, 14, 28, 30 ou 98 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1, 100 x 1 ou dans des conditionnements multiples contenant 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/feuille d'aluminium par boîtes de 5, 10 ou 30 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés.

Flacons en HDPE avec bouchon à vis en PP contenant 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30 septembre 2008

Date du dernier renouvellement : 22 mai 2018

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq 75$  ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Prévention des AVC et des embolies systémiques*

La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour.

Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.



### *Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP*

La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP.

Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP.

Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée.

La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4).

|  | Période de traitement  | Posologie   | Dose quotidienne totale |
|--|--|---|-------------------------|
| Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP | Jours 1 - 21   | 15 mg deux fois par jour                              | 30 mg                   |
|  | Jour 22 et suivants  | 20 mg une fois par jour                               | 20 mg                   |
| Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP               | À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP | 10 mg une fois par jour ou<br>20 mg une fois par jour | 10 mg ou 20 mg          |

Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

### *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto*

Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est  $\leq 3,0$ .

Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est  $\leq 2,5$ .

Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5).

### *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)*

Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR.

En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2,0$ . Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2).

### *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto*

Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.).

### *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux*

La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise.

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $< 15$  ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes

- Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2).
- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.  
Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).  
Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2).

### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

### *Poids*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

### *Sexe*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

### *Patients bénéficiant d'une cardioversion*

Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2). Avant la cardioversion et **pour tous les patients**, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion.

### *Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent*

Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### Mode d'administration

Xarelto est pour usage par voie orale.

Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2).

Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2).

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.

Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5).

Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement.

##### Risque hémorragique

Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Xarelto doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Xarelto doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère.

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8).

Toute chute inexplicite du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.

Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence (voir rubriques 5.1 et 5.2)

##### Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Chez les patients insuffisants rénaux recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Xarelto doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

##### Interaction avec d'autres médicaments

L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, par ex.). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement (voir rubrique 4.5).

Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique et les anti-agrégants plaquettaires ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubrique 4.5).

#### Autres facteurs de risque hémorragique

Comme les autres médicaments antithrombotiques, le rivaroxaban, n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement, notamment dans les cas suivants :

- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis,
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par ex. maladie inflammatoire chronique des intestins, oesophagite, gastrite et reflux gastro-oesophagien),
- rétinopathie vasculaire,
- bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.

#### Patients porteurs de valves artificielles

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques; aucune donnée ne permet donc d'établir que Xarelto puisse maintenir une anticoagulation appropriée dans cette population de patients. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez ces patients.

#### Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent

Les données cliniques disponibles sont issues d'une étude interventionnelle dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent. Les données d'efficacité dans cette population sont limitées (voir rubriques 4.2 et 5.1). Aucune donnée n'est disponible chez ce type de patient avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC)/accident ischémique transitoire (AIT).

#### Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

Xarelto n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire dans la mesure où la tolérance et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

#### Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire

La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 15 mg dans ces situations.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est

estimé faible. Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu.

Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péri-dural, il doit s'écouler au moins 2 fois la demi-vie du produit, c.-à-d. chez les patients jeunes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (voir rubrique 5.2).

Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.

En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

#### Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto 15 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'évaluation clinique du médecin.

Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.

Le traitement par Xarelto doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2).

#### Personnes âgées

Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge (voir rubrique 5.2).

#### Réactions cutanées

Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique et des syndromes de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruptions cutanées généralisées, fièvre élevée, éosinophilie et atteintes systémiques (syndrome DRESS), ont été signalées lors de l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique 4.8). Le risque d'apparition de ces réactions chez les patients semble être plus élevé en début de traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient dans les premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée sévère (par ex : une éruption diffuse, intense et/ou bulleuse) ou de tout autre signe d'hypersensibilité accompagné de lésions des muqueuses.

#### Informations concernant les excipients

Xarelto contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban; de même, l'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Ces associations peuvent entraîner un risque majoré de saignement. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.4).

Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban.

L'interaction avec la clarithromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients

mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la  $C_{max}$  moyenne du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque.

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. L'interaction avec le fluconazole semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

Les données cliniques disponibles avec la dronédarone étant limitées, cette association doit donc être évitée.

#### Anticoagulants

Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.

Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### AINS/anti-agrégants plaquettaires

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.

Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.

La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

#### ISRS/IRSN

Comme avec les autres anticoagulants, il est possible que les patients soient exposés à un risque accru de saignement en cas d'utilisation simultanée d'ISRS ou d'IRSN en raison des effets rapportés de ces médicaments sur les plaquettes. Lors de leur utilisation concomitante au cours du programme clinique du rivaroxaban, des taux numériquement supérieurs d'événements hémorragiques majeurs ou de saignements non majeurs cliniquement pertinents ont été observés dans tous les groupes de traitement.

#### Warfarine

Le passage de la warfarine, un anti-vitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Néoplastine) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que

les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*) ont été additifs.

Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.

Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la  $C_{\min}$  du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minimale par le rivaroxaban pendant cette période.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban.

#### Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, a entraîné une diminution d'environ 50% de l'ASC moyenne du rivaroxaban, associée à une réduction de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis (*Hypericum perforatum*), par ex.) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. En conséquence, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose.

#### Autres traitements concomitants

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de midazolam (substrat du CYP 3A4), de digoxine (substrat de la P-gp), d'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et de la P-gp) ou d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les isoformes principaux du CYP, tels que le CYP3A4.

#### Effets sur les analyses de laboratoire

Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA, Heptest, par ex.) sont modifiées comme le laisse prévoir le mode d'action du rivaroxaban (voir rubrique 5.1).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, le risque intrinsèque de saignement et le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban, Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par le rivaroxaban.

#### Allaitement

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez les mères allaitantes. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Xarelto est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non prise de Xarelto.

#### Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'homme pour évaluer les effets du rivaroxaban sur la fertilité. Aucun effet n'a été observé dans une étude sur la fertilité des mâles et des femelles chez le rat (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Xarelto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des syncopes (fréquence : peu fréquent) et des sensations vertigineuses (fréquence : fréquent) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.



## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53 103 patients exposés au rivaroxaban (voir tableau 1).

**Tableau 1 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III**

| Indication  | Nombre de patients* | Dose quotidienne totale  | Durée maximale du traitement |
|---|---------------------|--|------------------------------|
| Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou | 6 097               | 10 mg  | 39 jours                     |
| Prévention des ETEVE chez les patients présentant une affection médicale aiguë  | 3 997               | 10 mg  | 39 jours                     |
| Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences   | 6 790               | Jours 1-21 : 30 mg<br>Jour 22 et suivants : 20 mg<br>Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg                      | 21 mois                      |
| Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire                                      | 7 750               | 20 mg  | 41 mois                      |
| Prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)   | 10 225              | 5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine | 31 mois                      |
| Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP   | 18 244              | 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls   | 47 mois                      |

\* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (Tableau 2) (voir aussi rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %).

**Tableau 2 : taux de survenue des saignements\* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées**

| Indication   | Tout saignement             | Anémie                         |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
| Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou    | 6,8% des patients           | 5,9% des patients              |
| Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë                                    | 12,6% des patients          | 2,1% des patients              |
| Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences  | 23% des patients            | 1,6% des patients              |
| Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire | 28 pour 100 patient-années  | 2,5 pour 100 patient-années    |
| Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA   | 22 pour 100 patient-années  | 1,4 pour 100 patient-années    |
| Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP                            | 6,7 pour 100 patient-années | 0,15 pour 100 patient-années** |

\* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués.

\*\* Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ )

très rare ( $< 1/10000$ )

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

**Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation\***

| 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><br>Thrombopénie |      |           |                        |

| Fréquent  | Peu fréquent  | Rare   | Très rare  | Fréquence indéterminée |
|---|---|--|--|------------------------|
| <b>Affections du système immunitaire</b>  |   |  |  |                        |
|   | Réaction allergique, dermatite allergique<br>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) |  |                        |

| Fréquent  | Peu fréquent   | Rare                         | Très rare   | Fréquence indéterminée  |
|---|--|------------------------------|---|---|
| <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> |                              |   |   |

| Fréquent   | Peu fréquent | Rare                                    | Très rare | Fréquence indéterminée |
|--|--------------|---|-----------|------------------------|
| <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> |           |                        |

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)

B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récives

C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques après un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)

\* Une approche sélective prédéfinie du recueil des événements indésirables a été utilisée. Étant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau.

#### Description de certains effets indésirables

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge des saignements »). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 600 mg ont été signalés sans aucune complication hémorragique ou autre effet indésirable. A des doses supratherapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban,

et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.

Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est disponible.

L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

#### Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration d'un agent procoagulant spécifique doit être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (voir rubrique 5.1).

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu. Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique et aucune donnée sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'aprotinine chez les personnes traitées par le rivaroxaban. En outre, il n'existe pas de justification scientifique sur des bénéfices potentiels ni d'expérience sur l'utilisation de l'agent hémostatique systémique, la desmopressine, chez les personnes traitées par le rivaroxaban. Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa, code ATC : B01AF01

#### Mécanisme d'action

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.

#### Effets pharmacodynamiques

Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban ( $r = 0,98$ ), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants.

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une TVP et d'une EP et pour la prévention des récurrences, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 17 et 32 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par

jour et entre 15 et 30 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour. Au nadir, les percentiles 5/95 étaient compris entre 14 et 24 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour (8 à 16 heures après la prise du comprimé) et entre 13 et 20 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (18 à 30 heures après la prise du comprimé).

Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant reçu du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) ont été compris entre 14 et 40 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 10 et 50 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités à 15 mg une fois par jour. Au nadir, (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 ont été compris entre 12 et 26 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 12 et 26 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités à 15 mg une fois par jour.

Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains (n=22), a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entraîné une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).

Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire*

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire.

Lors de l'étude pivot en double aveugle ROCKET AF, 14 264 patients ont reçu soit Xarelto à 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 - 49 ml/min) soit de la warfarine dont la dose a été ajustée pour atteindre un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0). La durée médiane de traitement a été de 19 mois et la durée globale de traitement a atteint jusqu'à 41 mois.

34,9% des patients ont été traités par acide acétylsalicylique et 11,4% par des anti-arythmiques de classe III, dont l'amiodarone.

Xarelto a été non-inférieur à la warfarine quant à la fréquence de survenue des AVC et des embolies systémiques hors SNC (critère principal d'efficacité composite). Au sein de la population per protocole sous traitement, un événement du critère principal d'efficacité, AVC ou embolie systémique, est survenu chez 188 patients sous rivaroxaban (1,71% par an) et chez 241 patients sous warfarine (2,16% par an) (HR 0,79 ; IC à 95%, 0,66-0,96 ;  $p < 0,001$  pour la non-infériorité). Parmi tous les patients randomisés et analysés en intention de traiter, un événement du critère principal d'efficacité est survenu chez 269 patients sous rivaroxaban (2,12% par an) et chez 306 patients sous warfarine (2,42% par an) (HR 0,88 ; IC à 95%, 0,74-1,03 ;  $p < 0,001$  pour la non infériorité ;  $p = 0,117$  pour la supériorité). Les résultats pour les critères secondaires d'efficacité, testés par ordre hiérarchique au cours de l'analyse de la population en ITT sont présentés dans le tableau 4.

Parmi les patients du groupe warfarine, les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique (2,0 à 3,0) durant 55 % du temps en moyenne (médiane 58% ; interquartiles 43 et 71). L'effet du rivaroxaban a été homogène au sein des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% de temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR: 2,0 - 3,0), en quartiles de taille égale ( $p$  d'interaction = 0,74).

Concernant les centres du quartile le plus élevé, le Hazard Ratio (HR) du rivaroxaban versus warfarine était de 0,74 (IC à 95%, 0,49 à 1,12).

Les taux d'incidence des événements constituant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents) ont été similaires dans les deux groupes de traitement (voir tableau 5).

**Tableau 4: Données d'efficacité de l'étude de phase III ROCKET AF**

| Population de l'étude   | Analyse de l'efficacité au sein de la population en ITT - Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire   |   |   |
|---|--|---|---|
| Posologie   | Xarelto<br>20 mg en une seule prise par jour<br>(15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée)<br><br>Fréquence des événements (pour 100 patient-années) | Warfarine<br>ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5<br>(intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0)<br><br>Fréquence des événements (pour 100 patient-années) | HR (IC à 95%)<br>Valeur de <i>p</i> , test de supériorité |
| AVC et embolies systémiques hors SNC  | 269<br>(2,12)  | 306<br>(2,42)   | 0,88<br>(0,74 - 1,03)<br>0,117                            |
| AVC, embolies systémiques hors SNC et décès d'origine vasculaire                        | 572<br>(4,51)  | 609<br>(4,81)   | 0,94<br>(0,84 - 1,05)<br>0,265                            |
| AVC, embolies systémiques hors SNC, décès d'origine vasculaire et infarctus du myocarde | 659<br>(5,24)  | 709<br>(5,65)   | 0,93<br>(0,83 - 1,03)<br>0,158                            |
| AVC   | 253<br>(1,99)  | 281<br>(2,22)   | 0,90<br>(0,76 - 1,07)<br>0,221                            |
| Embolies systémiques hors SNC   | 20<br>(0,16)   | 27<br>(0,21)  | 0,74<br>(0,42 - 1,32)<br>0,308                            |
| Infarctus du myocarde   | 130<br>(1,02)  | 142<br>(1,11)   | 0,91<br>(0,72 - 1,16)<br>0,464                            |

**Tableau 5 : Données de tolérance de l'étude de phase III ROCKET AF**

| Population de l'étude | Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire <sup>a)</sup>   |   |                                     |
|-----------------------|--|---|-------------------------------------|
| Posologie             | Xarelto<br>20 mg en une seule prise par jour<br>(15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée)<br><br>Fréquence des événements (pour 100 patient-années) | Warfarine<br>ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5<br>(intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0)<br><br>Fréquence des événements (pour 100 patient-années) | HR (IC à 95%)<br>Valeur de <i>p</i> |



|   |                  |                  |                             |
|---|------------------|------------------|-----------------------------|
| Événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents | 1 475<br>(14,91) | 1 449<br>(14,52) | 1,03 (0,96 - 1,11)<br>0,442 |
| Événements hémorragiques majeurs  | 395<br>(3,60)    | 386<br>(3,45)    | 1,04 (0,90 - 1,20)<br>0,576 |
| Décès par hémorragie*   | 27<br>(0,24)     | 55<br>(0,48)     | 0,50 (0,31 - 0,79)<br>0,003 |
| Hémorragie affectant un organe critique*  | 91<br>(0,82)     | 133<br>(1,18)    | 0,69 (0,53 - 0,91)<br>0,007 |
| Hémorragie intracrânienne*  | 55<br>(0,49)     | 84<br>(0,74)     | 0,67 (0,47 - 0,93)<br>0,019 |
| Chute du taux d'hémoglobine*  | 305<br>(2,77)    | 254<br>(2,26)    | 1,22 (1,03 - 1,44)<br>0,019 |
| Transfusion de 2 unités ou plus de concentrés de globules rouges ou de sang total*  | 183<br>(1,65)    | 149<br>(1,32)    | 1,25 (1,01 - 1,55)<br>0,044 |
| Saignements non majeurs cliniquement pertinents                                     | 1 185<br>(11,80) | 1 151<br>(11,37) | 1,04 (0,96 - 1,13)<br>0,345 |
| Mortalité toutes causes confondues  | 208<br>(1,87)    | 250<br>(2,21)    | 0,85 (0,70 - 1,02)<br>0,073 |

a) Population d'évaluation de la tolérance, sous traitement

\* Significatif

En plus de l'étude de phase III ROCKET AF, une étude de cohorte prospective, ouverte, mono-bras, non interventionnelle, post-autorisation (XANTUS) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les événements thromboemboliques et les événements hémorragiques majeurs. Au total, 6 785 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ont été inclus pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors système nerveux central (SNC) dans des conditions réelles d'utilisation. Dans l'étude XANTUS, les scores CHADS2 et HAS-BLED moyens étaient tous les deux de 2,0 tandis que dans l'étude ROCKET AF ces scores moyens étaient de 3,5 et 2,8 respectivement. L'incidence des événements hémorragiques majeurs a été de 2,1 pour 100 patient-années. Des hémorragies fatales ont été observées avec un taux de 0,2 pour 100 patient-années et des hémorragies intracrâniennes avec un taux de 0,4 pour 100 patient-années. Des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors SNC ont été observés avec un taux de 0,8 pour 100 patient-années. Ces observations en pratique clinique sont cohérentes avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

#### Patients bénéficiant d'une cardioversion

Une étude prospective, exploratoire, multicentrique, randomisée, en ouvert avec évaluation en aveugle du critère principal (X-VERT) a été menée chez 1 504 patients (naïfs aux anticoagulants oraux et prétraités) atteints de fibrillation atriale non valvulaire devant bénéficier d'une cardioversion. Cette étude a comparé l'efficacité du rivaroxaban à un AVK à dose ajustée (randomisés 2:1), dans la prévention d'événements cardiovasculaires. Des stratégies de cardioversion guidée par ETO (1 - 5 jours de prétraitement) ou conventionnelle (au moins trois semaines de prétraitement) ont été employées. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité (tout accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire, embolie systémique hors SNC, infarctus du myocarde (IDM) et décès cardiovasculaire) est survenu chez 5 patients (0,5%) dans le groupe rivaroxaban (n = 978) et chez 5 patients (1,0%) dans le groupe AVK (N = 492 ; RR 0,50 ; IC à 95% 0,15-1,73 ; population en intention de traiter modifiée). Le critère principal

d'évaluation de la tolérance (saignement majeur) est survenu chez 6 patients (0,6%) et 4 patients (0,8%) dans le groupe rivaroxaban (N = 988) et le groupe AVK (N = 499), respectivement (RR 0,76 ; IC à 95% 0,21-2,67 ; population d'évaluation de la tolérance). Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une tolérance comparables entre le groupe rivaroxaban et le groupe AVK dans le cadre de la cardioversion.

#### Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent

Une étude multicentrique, ouverte, randomisée (PIONEER AF-PCI) a été menée chez 2 124 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui ont bénéficié d'une ICP avec pose de stent pour le traitement d'une maladie athérosclérotique primitive afin de comparer la sécurité de deux schémas thérapeutiques du rivaroxaban et un schéma thérapeutique d'un AVK. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour une durée de traitement globale de 12 mois. Les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ont été exclus.

Le groupe 1 a reçu du rivaroxaban 15 mg une fois par jour (ou 10 mg une fois par jour chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) associé à un inhibiteur du récepteur P2Y12. Le groupe 2 a reçu du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour associé à une BAP (bithérapie antiplaquettaire, c.-à-d. du clopidogrel 75 mg [ou un autre inhibiteur du récepteur P2Y12] associé à l'acide acétylsalicylique [AAS]) à faible dose pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi du rivaroxaban 15 mg (ou 10 mg chez les patients avec une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) une fois par jour associé à l'AAS à faible dose. Le groupe 3 a reçu un AVK à dose ajustée associé à une BAP pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi d'un AVK à dose ajustée associé à l'AAS à faible dose.

Le critère principal d'évaluation de la sécurité, les saignements cliniquement significatifs, est survenu chez 109 (15,7%), 117 (16,6%) et 167 (24,0%) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement (HR 0,59 ; IC à 95% 0,47-0,76 ; p<0,001 et HR 0,63 ; IC à 95% 0,50-0,80 ; p<0,001, respectivement). Le critère secondaire d'évaluation (critère composite incluant les événements cardiovasculaires, les décès d'origine cardiovasculaire, l'IDM ou l'AVC) est survenu chez 41 (5,9%), 36 (5,1%) et 36 (5,2%) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement. Chacun des schémas thérapeutiques du rivaroxaban a montré une réduction significative du risque de saignement cliniquement significatif par rapport au schéma avec AVK chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent. L'étude PIONEER AF-PCI avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité. Les données d'efficacité (y compris les événements thromboemboliques) dans cette population sont limitées.

#### *Traitement des TVP, des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP*

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récurrences. Plus de 12 800 patients ont été évalués dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice) et une analyse poolée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été conduite. La durée globale de traitement combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP (les patients présentant une EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

Au cours des 3 premières semaines de traitement de la TVP aiguë, le rivaroxaban a été administré en deux prises par jour de 15 mg. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans l'étude Einstein PE, 4 832 patients atteints d'une EP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de l'embolie pulmonaire et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était de 3,6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

Pour le traitement initial de l'EP aiguë, la dose a été de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans les deux études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement comparateur était l'énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours en association avec un anti-vitamine K jusqu'à atteindre un TQ/INR compris dans l'intervalle thérapeutique ( $\geq 2,0$ ). Le traitement a ensuite été poursuivi avec un anti-vitamine K dont la dose a été ajustée de façon à maintenir les valeurs du TQ/INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0.

Dans l'étude Einstein Extension, 1 197 patients atteints de TVP ou d'EP ont été étudiés dans le cadre de la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était, selon l'évaluation clinique de l'investigateur, de 6 ou 12 mois supplémentaires chez des patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois pour une thrombose veineuse. Le traitement par Xarelto à 20 mg en une seule prise par jour a été comparé à un placebo.

Les critères principaux et secondaires prédéfinis d'efficacité étaient identiques dans les études Einstein DVT, PE et Extension. Le critère principal d'efficacité était la récurrence symptomatique d'événements thromboemboliques veineux (ETE), critère composite réunissant les récurrences de TVP ou les EP fatales ou non fatales. Le critère secondaire d'efficacité était un critère composite réunissant les récurrences de TVP, les EP n'ayant pas conduit au décès et la mortalité toutes causes confondues.

Dans l'étude Einstein Choice, 3 396 patients présentant une TVP et/ou une EP symptomatique confirmée et ayant reçu 6 - 12 mois de traitement anticoagulant ont été étudiés dans le cadre de la prévention des EP fatales ou des récurrences sous forme de TVP ou d'EP symptomatique non fatale. Les patients chez lesquels la poursuite d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique était indiquée ont été exclus de l'étude. La durée du traitement était de 12 mois maximum, selon la date de randomisation de chacun (durée médiane : 351 jours). Les traitements par Xarelto à 20 mg en une prise par jour et par Xarelto à 10 mg en une prise par jour ont été comparés au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique une fois par jour.

Le critère principal d'efficacité était la récurrence symptomatique d'ETE, critère composite réunissant les récurrences de TVP ou les EP fatales ou non fatales.

Dans l'étude Einstein DVT (voir le tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p < 0,0001$  [test de non-infériorité] ; HR : 0,680 [0,443 - 1,042] ;  $p = 0,076$  [test de supériorité]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été en faveur du rivaroxaban, avec un HR de 0,67 (IC à 95% : 0,47 - 0,95, valeur nominale de  $p = 0,027$ ). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 60,3% du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 189 jours et durant 55,4%, 60,1 % et 62,8% du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP ( $p$  d'interaction=0,932). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,69 (IC à 95% : 0,35 - 1,35).

Les taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) et du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs), ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

**Tableau 6 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein DVT**

|   |  |   |
|---|--|---|
| Population de l'étude   | 3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique |   |
| Posologie et durée du traitement  | Xarelto <sup>a)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 1 731                      | Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 1 718 |
| Récidive d'ETE <sup>V</sup> * symptomatique   | 36<br>(2,1%)   | 51<br>(3,0%)  |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique  | 20<br>(1,2%)   | 18<br>(1,0%)  |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique  | 14<br>(0,8%)   | 28<br>(1,6%)  |
| EP et TVP symptomatiques  | 1<br>(0,1%)  | 0   |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue              | 4<br>(0,2%)  | 6<br>(0,3%)   |
| Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents | 139<br>(8,1%)  | 138<br>(8,1%)   |
| Événements hémorragiques majeurs  | 14<br>(0,8%)   | 20<br>(1,2%)  |

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul

\*  $p < 0,0001$  (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ;HR : 0,680 (0,443 - 1,042),  
 $p = 0,076$  (supériorité)

Dans l'étude Einstein PE (voir tableau 7), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p = 0,0026$  (test de non-infériorité) ;HR : 1,123 [0,749 - 1,684]. Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,849 (IC à 95% : 0,633 - 1,139, valeur nominale de  $p = 0,275$ ). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 63% du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 215 jours et durant 57%, 62% et 65% du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP ( $p$  d'interaction=0,082). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,642 (IC à 95% : 0,277 - 1,484).

Le taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) a été légèrement plus faible dans le groupe de traitement rivaroxaban (10,3% (249/2412)) que dans le groupe de traitement énoxaparine/AVK (11,4% (274/2405)). Le taux d'incidence du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a été plus faible dans le groupe rivaroxaban (1,1% (26/2412)) que dans le groupe énoxaparine/AVK (2,2% (52/2405)) avec un HR de 0,493 (IC à 95% : 0,308 - 0,789).

**Tableau 7 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein PE**

|   |  |   |
|---|--|---|
| Population de l'étude   | 4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique |   |
| Posologie et durée du traitement  | Xarelto <sup>a)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 2 419                | Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 2 413 |
| Récidive d'ETEV* symptomatique  | 50<br>(2,1%)   | 44<br>(1,8%)  |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique  | 23<br>(1%)   | 20<br>(0,8%)  |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique  | 18<br>(0,7%)   | 17<br>(0,7%)  |
| EP et TVP symptomatiques  | 0  | 2<br>(< 0,1%)   |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue              | 11<br>(0,5%)   | 7<br>(0,3%)   |
| Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents | 249<br>(10,3%)   | 274<br>(11,4%)  |
| Événements hémorragiques majeurs  | 26<br>(1,1%)   | 52<br>(2,2%)  |

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul

\*  $p < 0,0026$  (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ;HR : 1,123 (0,749 - 1,684)

Une analyse poolée prédéfinie des résultats des études Einstein DVT et Einstein PE a été conduite (voir le tableau 8).

**Tableau 8 : Données d'efficacité et de tolérance de l'analyse poolée de phase III Einstein DVT et Einstein PE**

|   |   |   |
|---|---|---|
| Population de l'étude   | 8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique |   |
| Posologie et durée du traitement  | Xarelto <sup>a)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 4 150                       | Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 4 131 |
| Récidive d'ETE <sup>V*</sup> symptomatique  | 86<br>(2,1%)  | 95<br>(2,3%)  |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique  | 43<br>(1%)  | 38<br>(0,9%)  |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique  | 32<br>(0,8%)  | 45<br>(1,1%)  |
| EP et TVP symptomatiques  | 1<br>(< 0,1%)   | 2<br>(< 0,1%)   |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue              | 15<br>(0,4%)  | 13<br>(0,3%)  |
| Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents | 388<br>(9,4%)   | 412<br>(10,0%)  |
| Événements hémorragiques majeurs  | 40<br>(1,0%)  | 72<br>(1,7%)  |

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul  
\*  $p < 0,0001$  (non-infériorité avec un HR prédéfini de 1,75) ;HR : 0,886 (0,661 - 1,186)

Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) dans l'analyse poolée a été rapporté avec unHR de 0,771 (IC à 95% : 0,614 - 0,967) ; valeur nominale de  $p = 0,0244$ .

Dans l'étude Einstein Extension (voir tableau 9), le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour les critères principaux et secondaires d'efficacité. Concernant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs), une incidence numériquement plus élevée non significative a été observée chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour en comparaison au placebo. Concernant le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents), les taux ont été plus élevés chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour que chez les patients sous placebo.

**Tableau 9 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Extension**

| Population de l'étude  | 1 197 patients, poursuite du traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux |                                    |
|--|--|------------------------------------|
| Posologie et durée du traitement                                       | Xarelto <sup>a)</sup><br>6 ou 12 mois<br>N = 602   | Placebo<br>6 ou 12 mois<br>N = 594 |
| Récurrence d'ETE* symptomatique  | 8<br>(1,3%)  | 42<br>(7,1%)                       |
| Récurrence sous forme d'EP symptomatique                               | 2<br>(0,3%)  | 13<br>(2,2%)                       |
| Récurrence de TVP symptomatique  | 5<br>(0,8%)  | 31<br>(5,2%)                       |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue | 1<br>(0,2%)  | 1<br>(0,2%)                        |
| Événements hémorragiques majeurs                                       | 4<br>(0,7%)  | 0<br>(0,0%)                        |
| Saignements non majeurs cliniquement pertinents                        | 32<br>(5,4%)   | 7<br>(1,2%)                        |

a) Rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour

\*  $p < 0,0001$  (supériorité), HR : 0,185 (0,087 - 0,393)

Dans l'étude Einstein Choice (voir tableau 10), les traitements par Xarelto à 20 mg et à 10 mg ont tous deux été supérieurs au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique concernant le critère principal d'efficacité. Le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a donné des résultats similaires chez les patients traités par Xarelto à 20 mg et à 10 mg une fois par jour en comparaison au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique.

**Tableau 10 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Choice**

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| Population de l'étude  | 3 396 patients, poursuite de la prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux |  |   |
| Posologie  | Xarelto 20 mg une fois par jour<br>N = 1 107  | Xarelto 10 mg une fois par jour<br>N = 1 127 | AAS 100 mg une fois par jour<br>N = 1 131 |
| Durée médiane du traitement [intervalle interquartile]                     | 349 [189-362] jours   | 353 [190-362] jours                          | 350 [186-362] jours                       |
| Récidive d'ETEV symptomatique  | 17<br>(1,5%)*   | 13<br>(1,2%)**                               | 50<br>(4,4%)                              |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique                                     | 6<br>(0,5%)   | 6<br>(0,5%)                                  | 19<br>(1,7%)                              |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique                                   | 9<br>(0,8%)   | 8<br>(0,7%)                                  | 30<br>(2,7%)                              |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue     | 2<br>(0,2%)   | 0  | 2<br>(0,2%)                               |
| Récidive d'ETEV symptomatique, IDM, AVC ou embolie systémique hors SNC     | 19<br>(1,7%)  | 18<br>(1,6%)                                 | 56<br>(5,0%)                              |
| Événements hémorragiques majeurs   | 6<br>(0,5%)   | 5<br>(0,4%)                                  | 3<br>(0,3%)                               |
| Saignements non majeurs cliniquement pertinents                            | 30<br>(2,7%)  | 22<br>(2,0%)                                 | 20<br>(1,8%)                              |
| Récidive d'ETEV symptomatique ou saignement majeur (bénéfice clinique net) | 23<br>(2,1%)+   | 17<br>(1,5%)++                               | 53<br>(4,7%)                              |

\*  $p < 0,001$  (supériorité) Xarelto 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (supériorité) Xarelto 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)

+ Xarelto 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27 - 0,71),  $p = 0,0009$  (nominal)

++ Xarelto 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,32 (0,18 - 0,55),  $p < 0,0001$  (nominal)

En plus du programme de phase III EINSTEIN, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle (XALIA) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les récurrences d'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et les décès. Au total, 5 142 patients atteints de TVP en phase aiguë ont été inclus pour étudier la tolérance à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant conventionnel dans des conditions réelles d'utilisation. Les taux des événements hémorragiques majeurs, de récurrences d'ETEV et des décès toutes causes confondues observés avec le rivaroxaban ont été de 0,7%, 1,4% et 0,5% respectivement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient différentes notamment l'âge, la présence d'un cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse ajustée selon un score de propension pré-spécifié a été utilisée pour ajuster les différences à l'inclusion, malgré cela, des facteurs de confusion résiduels sont susceptibles d'influencer les résultats. Les HRs ajustés comparant le



rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récurrences d'ETEVE et les décès toutes causes confondues ont été de 0,77 (IC à 95% : 0,40 - 1,50), 0,91 (IC à 95% : 0,54 - 1,54) et 0,51 (IC à 95% : 0,24 - 1,07) respectivement.

Ces résultats en pratique clinique sont cohérents avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

### Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des événements thromboemboliques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas.

L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la  $C_{max}$  du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg.

En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66%. Lorsque les comprimés de 20 mg de Xarelto ont été pris avec des aliments, des augmentations de 39% de l'ASC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. Les comprimés de Xarelto 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 4.2).

Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour en cas de prise à jeun. Pris avec des aliments, les comprimés de Xarelto 10 mg, 15 mg et 20 mg ont présenté des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose.

La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30% et 40%.

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29% et 56% de l'ASC et de la  $C_{max}$  a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

La biodisponibilité (ASC et  $C_{max}$ ) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.

Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

### Distribution

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92% à 95%, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le  $V_{eq}$  est d'environ 50 litres.

### Biotransformation et élimination

Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.

La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*, protéine de résistance au cancer du sein).

Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

### Populations particulières

#### *Sexe*

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

#### *Personnes âgées*

Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une ASC moyenne environ 1,5 fois supérieure, principalement en raison de la réduction de la clairance totale (apparente) et rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Poids*

Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (moins de 25%). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Différences inter-ethniques*

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.

Xarelto est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisance rénale*

Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas

d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.

Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

#### Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) à la dose de 20 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90%) 2 à 4 h et environ 24 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) était respectivement de 215 mcg/l (22 - 535) et 32 mcg/l (6 - 239).

#### Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCA, Heptest) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 5 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle  $E_{max}$ . En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est d'environ 3 à 4 s/(100 mcg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents. Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (complications hémorragiques, par ex.). Une toxicité embryo-fœtale (fausse-couche post-implantatoire, retard/progression de l'ossification, tâches hépatiques multiples de couleur claire) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des taux plasmatiques cliniquement pertinents. Lors de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour la mère.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Lactose monohydraté  
Hypromellose 2910  
Laurylsulfate de sodium  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Macrogol 3350  
Hypromellose 2910  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer rouge (E 172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium par boîtes de 10, 14, 28, 42 ou 98 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé.

Plaquettes thermoformées perforées en PP/feuille d'aluminium pour délivrance à l'unité ; conditionnements multiples contenant 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés.

Plaquette thermoformée (PVC/PVDC/feuille d'aluminium) par boîte de 14 comprimés pelliculés.

Flacons en HDPE avec bouchon à vis en PP contenant 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30 septembre 2008

Date du dernier renouvellement : 22 mai 2018

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 20 mg comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq 75$  ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Prévention des AVC et des embolies systémiques*

La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour.

Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en terme de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

### *Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP*

La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP.

Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP.

Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée.

La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4).

|  | Période de traitement  | Posologie   | Dose quotidienne totale |
|--|--|---|-------------------------|
| Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP | Jours 1 - 21   | 15 mg deux fois par jour                              | 30 mg                   |
|  | Jour 22 et suivants  | 20 mg une fois par jour                               | 20 mg                   |
| Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP               | À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP | 10 mg une fois par jour ou<br>20 mg une fois par jour | 10 mg ou 20 mg          |

Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

### *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto*

Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est  $\leq 3,0$ .

Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est  $\leq 2,5$ .

Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5).

### *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)*

Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR.

En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2,0$ . Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2).

### *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto*

Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.).

### *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux*

La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise.

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $< 15$  ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes

- Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2).
- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.  
Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).  
Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2).

### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)



### *Poids*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

### *Sexe*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

### *Patients bénéficiant d'une cardioversion*

Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2). Avant la cardioversion et **pour tous les patients**, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion.

### *Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent*

Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### Mode d'administration

Xarelto est pour usage par voie orale.

Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2).

Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2).

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.

Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc),

anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban, etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5).

Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement.

##### Risque hémorragique

Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Xarelto doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Xarelto doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère.

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8).

Toute chute inexplicée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.

Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence (voir rubriques 5.1 et 5.2)

##### Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Chez les patients insuffisants rénaux recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Xarelto doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

##### Interaction avec d'autres médicaments

L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, par ex.). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement (voir rubrique 4.5).

Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique et

les anti-agrégants plaquettaires ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubrique 4.5).

#### Autres facteurs de risque hémorragique

Comme les autres médicaments antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement, notamment dans les cas suivants

- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis,
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par ex. maladie inflammatoire chronique des intestins, oesophagite, gastrite et reflux gastro-oesophagien),
- rétinopathie vasculaire,
- bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.

#### Patients porteurs de valves artificielles

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques; aucune donnée ne permet donc d'établir que Xarelto puisse maintenir une anticoagulation appropriée dans cette population de patients. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez ces patients.

#### Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent

Les données cliniques disponibles sont issues d'une étude interventionnelle dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent. Les données d'efficacité dans cette population sont limitées (voir rubriques 4.2 et 5.1). Aucune donnée n'est disponible chez ce type de patient avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC)/accident ischémique transitoire (AIT).

#### Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

Xarelto n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire dans la mesure où la tolérance et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

#### Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire

La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 20 mg dans ces situations.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible. Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu.

Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péridural, il doit s'écouler au moins 2 fois la demi-vie du produit, c.-à-d. chez les patients jeunes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (voir rubrique 5.2).

Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.

En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

#### Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto 20 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'évaluation clinique du médecin.

Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.

Le traitement par Xarelto doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2).

#### Personnes âgées

Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge (voir rubrique 5.2).

#### Réactions cutanées

Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique et des syndromes de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruptions cutanées généralisées, fièvre élevée, éosinophilie et atteintes systémiques (syndrome DRESS), ont été signalées lors de l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique 4.8). Le risque d'apparition de ces réactions chez les patients semble être plus élevé en début de traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient dans les premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée sévère (par ex : une éruption diffuse, intense et/ou bulleuse) ou de tout autre signe d'hypersensibilité accompagné de lésions des muqueuses.

#### Informations concernant les excipients

Xarelto contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban; de même, l'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Ces associations peuvent entraîner un risque majoré de saignement. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.4).

Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban.

L'interaction avec la clarithromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la  $C_{max}$  moyenne du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque.

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. L'interaction avec le fluconazole semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

Les données cliniques disponibles avec la dronédarone étant limitées, cette association doit donc être évitée.

#### Anticoagulants

Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.

Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### AINS/anti-agrégants plaquettaires

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.

Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.

La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

#### ISRS/IRSN

Comme avec les autres anticoagulants, il est possible que les patients soient exposés à un risque accru de saignement en cas d'utilisation simultanée d'ISRS ou d'IRSN en raison des effets rapportés de ces médicaments sur les plaquettes. Lors de leur utilisation concomitante au cours du programme clinique du rivaroxaban, des taux numériquement supérieurs d'événements hémorragiques majeurs ou de saignements non majeurs cliniquement pertinents ont été observés dans tous les groupes de traitement.

#### Warfarine

Le passage de la warfarine, un anti-vitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Néoplastine) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*) ont été additifs.

Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban. Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la  $C_{\min}$  du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minime par le rivaroxaban pendant cette période. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban.

#### Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, a entraîné une diminution d'environ 50% de l'ASC moyenne du rivaroxaban, associée à une réduction de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis (*Hypericum perforatum*), par ex.) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. En conséquence, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose.

#### Autres traitements concomitants

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de midazolam (substrat du CYP 3A4), de digoxine (substrat de la P-gp), d'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et de la P-gp) ou d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les isoformes principaux du CYP, tels que le CYP3A4.

#### Effets sur les analyses de laboratoire

Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA, Heptest, par ex.) sont modifiées comme le laisse prévoir le mode d'action du rivaroxaban (voir rubrique 5.1).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, le risque intrinsèque de saignement et le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban, Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par le rivaroxaban.

#### Allaitement

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez les mères allaitantes. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Xarelto est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non prise de Xarelto.

#### Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'homme pour évaluer les effets du rivaroxaban sur la fertilité. Aucun effet n'a été observé dans une étude sur la fertilité des mâles et des femelles chez le rat (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Xarelto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des syncopes (fréquence : peu fréquent) et des sensations vertigineuses (fréquence : fréquent) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53 103 patients exposés au rivaroxaban (voir tableau 1).

**Tableau 1 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III**

| Indication  | Nombre de patients* | Dose quotidienne totale  | Durée maximale du traitement |
|---|---------------------|--|------------------------------|
| Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou | 6 097               | 10 mg  | 39 jours                     |
| Prévention des ETEVE chez les patients présentant une affection médicale aiguë  | 3 997               | 10 mg  | 39 jours                     |
| Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences   | 6 790               | Jours 1-21 : 30 mg<br>Jour 22 et suivants : 20 mg<br>Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg                      | 21 mois                      |
| Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire                                      | 7 750               | 20 mg  | 41 mois                      |
| Prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)   | 10 225              | 5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine | 31 mois                      |
| Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP   | 18 244              | 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls   | 47 mois                      |

\* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (Tableau 2) (voir aussi rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %).

**Tableau 2 : taux de survenue des saignements\* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées**

| Indication   | Tout saignement             | Anémie                         |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
| Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou    | 6,8% des patients           | 5,9% des patients              |
| Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë                                    | 12,6% des patients          | 2,1% des patients              |
| Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences  | 23% des patients            | 1,6% des patients              |
| Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire | 28 pour 100 patient-années  | 2,5 pour 100 patient-années    |
| Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA  | 22 pour 100 patient-années  | 1,4 pour 100 patient-années    |
| Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP                             | 6,7 pour 100 patient-années | 0,15 pour 100 patient-années** |

\* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués.

\*\* Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ )

très rare ( $< 1/10000$ )

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

**Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation\***

| 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><br>Thrombopénie |      |           |                        |



| Fréquent  | Peu fréquent  | Rare   | Très rare  | Fréquence indéterminée |
|---|---|--|--|------------------------|
| <b>Affections du système immunitaire</b>  |   |  |  |                        |
|   | Réaction allergique, dermatite allergique<br>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) |  |                        |

| Fréquent  | Peu fréquent   | Rare                                    | Très rare   | Fréquence indéterminée  |
|---|--|---|---|---|
| <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> |   |   |

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)

B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récives

C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérombotiques après un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)

- \* Une approche sélective prédéfinie du recueil des événements indésirables a été utilisée. Étant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau.

#### Description de certains effets indésirables

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge des saignements »). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicé. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration - voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 600 mg ont été signalés sans aucune complication hémorragique ou autre effet indésirable. A des doses supratherapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.

Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est disponible.

L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

#### Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration d'un agent procoagulant spécifique doit être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). A ce jour

cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (voir rubrique 5.1).

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu. Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique et aucune donnée sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'aprotinine chez les personnes traitées par le rivaroxaban. En outre, il n'existe pas de justification scientifique sur des bénéfices potentiels ni d'expérience sur l'utilisation de l'agent hémostatique systémique, la desmopressine, chez les personnes traitées par le rivaroxaban. Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa, code ATC : B01AF01

#### Mécanisme d'action

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.

#### Effets pharmacodynamiques

Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban ( $r = 0,98$ ), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants. Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une TVP et d'une EP et pour la prévention des récurrences, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 17 et 32 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour et entre 15 et 30 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour. Au nadir, les percentiles 5/95 étaient compris entre 14 et 24 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour (8 à 16 heures après la prise du comprimé) et entre 13 et 20 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (18 à 30 heures après la prise du comprimé).

Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant reçu du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) ont été compris entre 14 et 40 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 10 et 50 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités à 15 mg une fois par jour. Au nadir (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 ont été compris entre 12 et 26 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 12 et 26 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités à 15 mg une fois par jour.

Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains ( $n=22$ ), a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entraîné une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).

Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire*

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire.

Lors de l'étude pivot en double aveugle ROCKET AF, 14 264 patients ont reçu soit Xarelto à 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 - 49 ml/min) soit de la warfarine dont la dose a été ajustée pour atteindre un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0). La durée médiane de traitement a été de 19 mois et la durée globale de traitement a atteint jusqu'à 41 mois.

34,9% des patients ont été traités par acide acétylsalicylique et 11,4% par des anti-arythmiques de classe III, dont l'amiodarone.

Xarelto a été non-inférieur à la warfarine quant à la fréquence de survenue des AVC et des embolies systémiques hors SNC (critère principal d'efficacité composite). Au sein de la population per protocole sous traitement, un événement du critère principal d'efficacité, AVC ou embolie systémique, est survenu chez 188 patients sous rivaroxaban (1,71% par an) et chez 241 patients sous warfarine (2,16% par an) (HR 0,79 ; IC à 95%, 0,66-0,96 ;  $p < 0,001$  pour la non-infériorité). Parmi tous les patients randomisés et analysés en intention de traiter, un événement du critère principal d'efficacité est survenu chez 269 patients sous rivaroxaban (2,12% par an) et chez 306 patients sous warfarine (2,42% par an) (HR 0,88 ; IC à 95%, 0,74-1,03 ;  $p < 0,001$  pour la non infériorité ;  $p = 0,117$  pour la supériorité). Les résultats pour les critères secondaires d'efficacité, testés par ordre hiérarchique au cours de l'analyse de la population en ITT sont présentés dans le tableau 4. Parmi les patients du groupe warfarine, les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique (2,0 à 3,0) durant 55% du temps en moyenne (médiane 58% ; interquartiles 43 et 71). L'effet du rivaroxaban a été homogène au sein des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% de temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0-3,0), en quartiles de taille égale ( $p$  d'interaction = 0,74). Concernant les centres du quartile le plus élevé, le Hazard Ratio (HR) du rivaroxaban versus warfarine était de 0,74 (IC à 95%, 0,49 à 1,12).

Les taux d'incidence des événements constituant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents) ont été similaires dans les deux groupes de traitement (voir tableau 5).

**Tableau 4: Données d'efficacité de l'étude de phase III ROCKET AF**

| Population de l'étude   | Analyse de l'efficacité au sein de la population en ITT - Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire   |   |   |
|---|--|---|---|
| Posologie   | Xarelto<br>20 mg en une seule prise par jour<br>(15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée)<br><br>Fréquence des événements (pour 100 patient-années) | Warfarine<br>ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5<br>(intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0)<br><br>Fréquence des événements (pour 100 patient-années) | HR (IC à 95%)<br>Valeur de <i>p</i> , test de supériorité |
| AVC et embolies systémiques hors SNC  | 269<br>(2,12)  | 306<br>(2,42)   | 0,88<br>(0,74 - 1,03)<br>0,117                            |
| AVC, embolies systémiques hors SNC et décès d'origine vasculaire                        | 572<br>(4,51)  | 609<br>(4,81)   | 0,94<br>(0,84 - 1,05)<br>0,265                            |
| AVC, embolies systémiques hors SNC, décès d'origine vasculaire et infarctus du myocarde | 659<br>(5,24)  | 709<br>(5,65)   | 0,93<br>(0,83 - 1,03)<br>0,158                            |
| AVC   | 253<br>(1,99)  | 281<br>(2,22)   | 0,90<br>(0,76 - 1,07)<br>0,221                            |
| Embolies systémiques hors SNC   | 20<br>(0,16)   | 27<br>(0,21)  | 0,74<br>(0,42 - 1,32)<br>0,308                            |
| Infarctus du myocarde   | 130<br>(1,02)  | 142<br>(1,11)   | 0,91<br>(0,72 - 1,16)<br>0,464                            |

**Tableau 5 : Données de tolérance de l'étude de phase III ROCKET AF**

| Population de l'étude | Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire <sup>a)</sup>   |   |                                     |
|-----------------------|--|---|-------------------------------------|
| Posologie             | Xarelto<br>20 mg en une seule prise par jour<br>(15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée)<br><br>Fréquence des événements (pour 100 patient-années) | Warfarine<br>ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5<br>(intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0)<br><br>Fréquence des événements (pour 100 patient-années) | HR (IC à 95%)<br>Valeur de <i>p</i> |

|   |                  |                  |                             |
|---|------------------|------------------|-----------------------------|
| Événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents | 1 475<br>(14,91) | 1 449<br>(14,52) | 1,03 (0,96 - 1,11)<br>0,442 |
| Événements hémorragiques majeurs  | 395<br>(3,60)    | 386<br>(3,45)    | 1,04 (0,90 - 1,20)<br>0,576 |
| Décès par hémorragie*   | 27<br>(0,24)     | 55<br>(0,48)     | 0,50 (0,31 - 0,79)<br>0,003 |
| Hémorragie affectant un organe critique*  | 91<br>(0,82)     | 133<br>(1,18)    | 0,69 (0,53 - 0,91)<br>0,007 |
| Hémorragie intracrânienne*  | 55<br>(0,49)     | 84<br>(0,74)     | 0,67 (0,47 - 0,93)<br>0,019 |
| Chute du taux d'hémoglobine*  | 305<br>(2,77)    | 254<br>(2,26)    | 1,22 (1,03 - 1,44)<br>0,019 |
| Transfusion de 2 unités ou plus de concentrés de globules rouges ou de sang total*  | 183<br>(1,65)    | 149<br>(1,32)    | 1,25 (1,01 - 1,55)<br>0,044 |
| Saignements non majeurs cliniquement pertinents                                     | 1 185<br>(11,80) | 1 151<br>(11,37) | 1,04 (0,96 - 1,13)<br>0,345 |
| Mortalité toutes causes confondues  | 208<br>(1,87)    | 250<br>(2,21)    | 0,85 (0,70 - 1,02)<br>0,073 |

a) Population d'évaluation de la tolérance, sous traitement

\* Significatif

En plus de l'étude de phase III ROCKET AF, une étude de cohorte prospective, ouverte, mono-bras, non interventionnelle, post-autorisation (XANTUS) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les événements thromboemboliques et les événements hémorragiques majeurs. Au total, 6 785 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ont été inclus pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors système nerveux central (SNC) dans des conditions réelles d'utilisation. Dans l'étude XANTUS, les scores CHADS2 et HAS-BLED moyens étaient tous les deux de 2,0 tandis que dans l'étude ROCKET AF ces scores moyens étaient de 3,5 et 2,8 respectivement. L'incidence des événements hémorragiques majeurs a été de 2,1 pour 100 patient-années. Des hémorragies fatales ont été observées avec un taux de 0,2 pour 100 patient-années et des hémorragies intracrâniennes avec un taux de 0,4 pour 100 patient-années. Des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors SNC ont été observés avec un taux de 0,8 pour 100 patient-années.

Ces observations en pratique clinique sont cohérentes avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

#### Patients bénéficiant d'une cardioversion

Une étude prospective, exploratoire, multicentrique, randomisée, en ouvert avec évaluation en aveugle du critère principal (X-VERT) a été menée chez 1 504 patients (naïfs aux anticoagulants oraux et prétraités) atteints de fibrillation atriale non valvulaire devant bénéficier d'une cardioversion. Cette étude a comparé l'efficacité du rivaroxaban à un AVK à dose ajustée (randomisés 2:1), dans la prévention d'événements cardiovasculaires. Des stratégies de cardioversion guidée par ETO (1 - 5 jours de prétraitement) ou conventionnelle (au moins trois semaines de prétraitement) ont été employées. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité (tout accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire,

embolie systémique hors SNC, infarctus du myocarde (IDM) et décès cardiovasculaire) est survenu chez 5 patients (0,5%) dans le groupe rivaroxaban (N = 978) et chez 5 patients (1,0%) dans le groupe AVK (N = 492 ; RR 0,50 ; IC à 95% 0,15-1,73 ; population en intention de traiter modifiée). Le critère principal d'évaluation de la tolérance (saignement majeur) est survenu chez 6 patients (0,6%) et 4 patients (0,8%) dans le groupe rivaroxaban (N = 988) et le groupe AVK (N = 499), respectivement (RR 0,76 ; IC à 95% 0,21-2,67 ; population d'évaluation de la tolérance). Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une tolérance comparables entre le groupe rivaroxaban et le groupe AVK dans le cadre de la cardioversion.

#### Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent

Une étude multicentrique, ouverte, randomisée (PIONEER AF-PCI) a été menée chez 2 124 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui ont bénéficié d'une ICP avec pose de stent pour le traitement d'une maladie athérosclérotique primitive afin de comparer la sécurité de deux schémas thérapeutiques du rivaroxaban et un schéma thérapeutique d'un AVK. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour une durée de traitement globale de 12 mois. Les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ont été exclus.

Le groupe 1 a reçu du rivaroxaban 15 mg une fois par jour (ou 10 mg une fois par jour chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) associé à un inhibiteur du récepteur P2Y12. Le groupe 2 a reçu du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour associé à une BAP (bithérapie antiplaquettaire, c.-à-d. du clopidogrel 75 mg [ou un autre inhibiteur du récepteur P2Y12] associé à l'acide acétylsalicylique [AAS]) à faible dose pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi du rivaroxaban 15 mg (ou 10 mg chez les patients avec une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) une fois par jour associé à l'AAS à faible dose. Le groupe 3 a reçu un AVK à dose ajustée associé à une BAP pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi d'un AVK à dose ajustée associé à l'AAS à faible dose.

Le critère principal d'évaluation de la sécurité, les saignements cliniquement significatifs, est survenu chez 109 (15,7%), 117 (16,6%) et 167 (24,0%) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement (HR 0,59 ; IC à 95% 0,47-0,76 ; p<0,001 et HR 0,63 ; IC à 95% 0,50-0,80 ; p<0,001, respectivement). Le critère secondaire d'évaluation (critère composite incluant les événements cardiovasculaires, les décès d'origine cardiovasculaire, l'IDM ou l'AVC) est survenu chez 41 (5,9%), 36 (5,1%) et 36 (5,2%) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement. Chacun des schémas thérapeutiques du rivaroxaban a montré une réduction significative du risque de saignement cliniquement significatif par rapport au schéma avec AVK chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent. L'étude PIONEER AF-PCI avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité. Les données d'efficacité (y compris les événements thromboemboliques) dans cette population sont limitées.

#### *Traitement des TVP, des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP*

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récurrences.

Plus de 12 800 patients ont été évalués dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice) et une analyse poolée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été conduite. La durée globale de traitement combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP (les patients présentant une EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

Au cours des 3 premières semaines de traitement de la TVP aiguë, le rivaroxaban a été administré en deux prises par jour de 15 mg. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans l'étude Einstein PE, 4 832 patients atteints d'une EP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de l'EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était de 3,6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

Pour le traitement initial de l'EP aiguë, la dose a été de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans les deux études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement comparateur était l'énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours en association avec un anti-vitamine K jusqu'à atteindre un TQ/INR compris dans



l'intervalle thérapeutique ( $\geq 2,0$ ). Le traitement a ensuite été poursuivi avec un anti-vitamine K dont la dose a été ajustée de façon à maintenir les valeurs du TQ/INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0.

Dans l'étude Einstein Extension, 1 197 patients atteints de TVP ou d'EP ont été étudiés dans le cadre de la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était, selon l'évaluation clinique de l'investigateur, de 6 ou 12 mois supplémentaires chez des patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois pour une thrombose veineuse. Le traitement par Xarelto à 20 mg en une seule prise par jour a été comparé à un placebo.

Les critères principaux et secondaires prédéfinis d'efficacité étaient identiques dans les études Einstein DVT, PE et Extension. Le critère principal d'efficacité était la récurrence symptomatique d'ETE (événements thromboemboliques veineux), critère composite réunissant les récurrences de TVP ou les EP fatales ou non fatales. Le critère secondaire d'efficacité était un critère composite réunissant les récurrences de TVP, les EP n'ayant pas conduit au décès et la mortalité toutes causes confondues.

Dans l'étude Einstein Choice, 3 396 patients présentant une TVP et/ou une EP symptomatique confirmée et ayant reçu 6 - 12 mois de traitement anticoagulant ont été étudiés dans le cadre de la prévention des EP fatales ou des récurrences sous forme de TVP ou d'EP symptomatique non fatale. Les patients chez lesquels la poursuite d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique était indiquée ont été exclus de l'étude. La durée du traitement était de 12 mois maximum, selon la date de randomisation de chacun (durée médiane : 351 jours). Les traitements par Xarelto à 20 mg en une prise par jour et par Xarelto à 10 mg en une prise par jour ont été comparés au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique une fois par jour.

Le critère principal d'efficacité était la récurrence symptomatique d'ETE, critère composite réunissant les récurrences de TVP ou les EP fatales ou non fatales.

Dans l'étude Einstein DVT (voir le tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p < 0,0001$  [test de non-infériorité] ; HR : 0,680 [0,443 - 1,042] ;  $p = 0,076$  [test de supériorité]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été en faveur du rivaroxaban, avec un HR de 0,67 (IC à 95% : 0,47 - 0,95, valeur nominale de  $p = 0,027$ ). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 60,3% du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 189 jours et durant 55,4%, 60,1% et 62,8% du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP ( $p$  d'interaction=0,932). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,69 (IC à 95% : 0,35 - 1,35).

Les taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) et du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs), ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

**Tableau 6 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein DVT**

|   |  |   |
|---|--|---|
| Population de l'étude   | 3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique |   |
| Posologie et durée du traitement  | Xarelto <sup>a)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 1 731                      | Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 1 718 |
| Récidive d'ETEV* symptomatique  | 36<br>(2,1%)   | 51<br>(3,0%)  |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique  | 20<br>(1,2%)   | 18<br>(1,0%)  |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique  | 14<br>(0,8%)   | 28<br>(1,6%)  |
| EP et TVP symptomatiques  | 1<br>(0,1%)  | 0   |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue              | 4<br>(0,2%)  | 6<br>(0,3%)   |
| Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents | 139<br>(8,1%)  | 138<br>(8,1%)   |
| Événements hémorragiques majeurs  | 14<br>(0,8%)   | 20<br>(1,2%)  |

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul

\*  $p < 0,0001$  (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ;HR : 0,680 (0,443 - 1,042),  
 $p = 0,076$  (supériorité)

Dans l'étude Einstein PE (voir tableau 7), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p = 0,0026$  (test de non-infériorité) ;HR : 1,123 [0,749 - 1,684]. Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,849 (IC à 95% : 0,633 - 1,139, valeur nominale de  $p = 0,275$ ). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 63% du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 215 jours et durant 57%, 62% et 65% du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP ( $p$  d'interaction=0,082). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,642 (IC à 95% : 0,277 - 1,484).

Le taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) a été légèrement plus faible dans le groupe de traitement rivaroxaban (10,3% (249/2412)) que dans le groupe de traitement énoxaparine/AVK (11,4% (274/2405)). Le taux d'incidence du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a été plus faible dans le groupe rivaroxaban (1,1% (26/2412)) que dans le groupe énoxaparine/AVK (2,2% (52/2405)) avec un HR de 0,493 (IC à 95% : 0,308 - 0,789).

**Tableau 7 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein PE**

|   |  |   |
|---|--|---|
| Population de l'étude   | 4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique |   |
| Posologie et durée du traitement  | Xarelto <sup>a)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 2 419                | Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 2 413 |
| Récidive d'ETEV* symptomatique  | 50<br>(2,1%)   | 44<br>(1,8%)  |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique  | 23<br>(1%)   | 20<br>(0,8%)  |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique  | 18<br>(0,7%)   | 17<br>(0,7%)  |
| EP et TVP symptomatiques  | 0  | 2<br>(< 0,1%)   |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue              | 11<br>(0,5%)   | 7<br>(0,3%)   |
| Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents | 249<br>(10,3%)   | 274<br>(11,4%)  |
| Événements hémorragiques majeurs  | 26<br>(1,1%)   | 52<br>(2,2%)  |

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul  
\*  $p < 0,0026$  (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ;HR : 1,123 (0,749 - 1,684)

Une analyse poolée prédéfinie des résultats des études Einstein DVT et Einstein PE a été conduite (voir tableau 8).

**Tableau 8 : Données d'efficacité et de tolérance de l'analyse poolée de phase III Einstein DVT et Einstein PE**

|   |   |   |
|---|---|---|
| Population de l'étude   | 8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique |   |
| Posologie et durée du traitement  | Xarelto <sup>a)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 4 150                       | Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 4 131 |
| Récidive d'ETE <sup>v</sup> * symptomatique   | 86<br>(2,1%)  | 95<br>(2,3%)  |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique  | 43<br>(1%)  | 38<br>(0,9%)  |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique  | 32<br>(0,8%)  | 45<br>(1,1%)  |
| EP et TVP symptomatiques  | 1<br>(< 0,1%)   | 2<br>(< 0,1%)   |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue              | 15<br>(0,4%)  | 13<br>(0,3%)  |
| Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents | 388<br>(9,4%)   | 412<br>(10,0%)  |
| Événements hémorragiques majeurs  | 40<br>(1,0%)  | 72<br>(1,7%)  |

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul

\*  $p < 0,0001$  (non-infériorité avec un HR prédéfini de 1,75) ; HR : 0,886 (0,661 - 1,186)

Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) dans l'analyse poolée a été rapporté avec un HR de 0,771 (IC à 95% : 0,614 - 0,967) ; valeur nominale de  $p = 0,0244$ .

Dans l'étude Einstein Extension (voir tableau 9), le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour les critères principaux et secondaires d'efficacité. Concernant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs), une incidence numériquement plus élevée non significative a été observée chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour en comparaison au placebo. Concernant le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents), les taux ont été plus élevés chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour que chez les patients sous placebo.

**Tableau 9 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Extension**

|  |  |                                    |
|--|--|------------------------------------|
| Population de l'étude  | 1 197 patients, poursuite du traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux |                                    |
| Posologie et durée du traitement                                       | Xarelto <sup>a)</sup><br>6 ou 12 mois<br>N = 602   | Placebo<br>6 ou 12 mois<br>N = 594 |
| Récurrence d'ETE <sup>v</sup> * symptomatique                          | 8<br>(1,3%)  | 42<br>(7,1%)                       |
| Récurrence sous forme d'EP symptomatique                               | 2<br>(0,3%)  | 13<br>(2,2%)                       |
| Récurrence de TVP symptomatique  | 5<br>(0,8%)  | 31<br>(5,2%)                       |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue | 1<br>(0,2%)  | 1<br>(0,2%)                        |
| Événements hémorragiques majeurs                                       | 4<br>(0,7%)  | 0<br>(0,0%)                        |
| Saignements non majeurs cliniquement pertinents                        | 32<br>(5,4%)   | 7<br>(1,2%)                        |

a) Rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour

\*  $p < 0,0001$  (supériorité), HR : 0,185 (0,087 - 0,393)

Dans l'étude Einstein Choice (voir le tableau 10), les traitements par Xarelto à 20 mg et à 10 mg ont tous deux été supérieurs au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique concernant le critère principal d'efficacité. Le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a donné des résultats similaires chez les patients traités par Xarelto à 20 mg et à 10 mg une fois par jour en comparaison au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique.

**Tableau 10 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Choice**

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| Population de l'étude  | 3 396 patients, poursuite de la prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux |  |   |
| Posologie  | Xarelto 20 mg une fois par jour<br>N = 1 107  | Xarelto 10 mg une fois par jour<br>N = 1 127 | AAS 100 mg une fois par jour<br>N = 1 131 |
| Durée médiane du traitement [intervalle interquartile]                     | 349 [189-362] jours   | 353 [190-362] jours                          | 350 [186-362] jours                       |
| Récidive d'ETEV symptomatique  | 17<br>(1,5%)*   | 13<br>(1,2%)**                               | 50<br>(4,4%)                              |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique                                     | 6<br>(0,5%)   | 6<br>(0,5%)                                  | 19<br>(1,7%)                              |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique                                   | 9<br>(0,8%)   | 8<br>(0,7%)                                  | 30<br>(2,7%)                              |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue     | 2<br>(0,2%)   | 0  | 2<br>(0,2%)                               |
| Récidive d'ETEV symptomatique, IDM, AVC ou embolie systémique hors SNC     | 19<br>(1,7%)  | 18<br>(1,6%)                                 | 56<br>(5,0%)                              |
| Événements hémorragiques majeurs   | 6<br>(0,5%)   | 5<br>(0,4%)                                  | 3<br>(0,3%)                               |
| Saignements non majeurs cliniquement pertinents                            | 30<br>(2,7%)  | 22<br>(2,0%)                                 | 20<br>(1,8%)                              |
| Récidive d'ETEV symptomatique ou saignement majeur (bénéfice clinique net) | 23<br>(2,1%)+   | 17<br>(1,5%)++                               | 53<br>(4,7%)                              |

\*  $p < 0,001$  (supériorité) Xarelto 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (supériorité) Xarelto 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)

+ Xarelto 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27 - 0,71),  $p = 0,0009$  (nominal)

++ Xarelto 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,32 (0,18 - 0,55),  $p < 0,0001$  (nominal)

En plus du programme de phase III EINSTEIN, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle (XALIA) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les récurrences d'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et les décès. Au total, 5 142 patients atteints de TVP en phase aiguë ont été inclus pour étudier la tolérance à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant conventionnel dans des conditions réelles d'utilisation. Les taux des événements hémorragiques majeurs, de récurrences d'ETEV et des décès toutes causes confondues observés avec le rivaroxaban ont été de 0,7%, 1,4% et 0,5% respectivement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient différentes notamment l'âge, la présence d'un cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse ajustée selon un score de propension pré-spécifié a été utilisée pour ajuster les différences à l'inclusion, malgré cela,

des facteurs de confusion résiduels sont susceptibles d'influencer les résultats. Les HRs ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récurrences d'ETEVE et les décès toutes causes confondues ont été de 0,77 (IC à 95% : 0,40 - 1,50), 0,91 (IC à 95% : 0,54 - 1,54) et 0,51 (IC à 95% : 0,24 - 1,07) respectivement.

Ces résultats en pratique clinique sont cohérents avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

### Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des événements thromboemboliques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas.

L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la  $C_{max}$  du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg.

En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66%. Lorsque les comprimés de 20 mg de Xarelto ont été pris avec des aliments, des augmentations de 39% de l'ASC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. Les comprimés de Xarelto 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 4.2).

Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour en cas de prise à jeun. Pris avec des aliments, les comprimés de Xarelto 10 mg, 15 mg et 20 mg ont présenté des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose.

La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30% et 40%.

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29% et 56% de l'ASC et de la  $C_{max}$  a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

La biodisponibilité (ASC et  $C_{max}$ ) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.

Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

### Distribution

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92% à 95%, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le  $V_{eq}$  est d'environ 50 litres.

### Biotransformation et élimination

Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant

de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.

La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*, protéine de résistance au cancer du sein).

Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

### Populations particulières

#### *Sexe*

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

#### *Personnes âgées*

Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une ASC moyenne environ 1,5 fois supérieure, principalement en raison de la réduction de la clairance totale (apparente) et rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Poids*

Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (moins de 25%). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Différences inter-ethniques*

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.

Xarelto est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisance rénale*

Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les



concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.

Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

#### Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) à la dose de 20 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90%) 2 à 4 h et environ 24 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) était respectivement de 215 mcg/l (22 - 535) et 32 mcg/l (6 - 239).

#### Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCA, Heptest) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 5 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle  $E_{max}$ . En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est d'environ 3 à 4 s/(100 mcg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents.

Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (complications hémorragiques, par ex.). Une toxicité embryo-fœtale (fausse-couche post-implantatoire, retard/progression de l'ossification, tâches hépatiques multiples de couleur claire) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des taux plasmatiques cliniquement pertinents. Lors de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour la mère.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Lactose monohydraté  
Hypromellose 2910  
Laurylsulfate de sodium  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Macrogol 3350  
Hypromellose 2910  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer rouge (E 172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium par boîtes de 10, 14, 28 ou 98 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé.

Plaquettes thermoformées perforées en PP/feuille d'aluminium pour délivrance à l'unité ; conditionnements multiples contenant 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés.

Plaquette thermoformée (PVC/PVDC/feuille d'aluminium) par boîte de 14 comprimés pelliculés.

Flacons en HDPE avec bouchon à vis en PP contenant 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049.

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30 septembre 2008

Date du dernier renouvellement : 22 mai 2018

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Kit d'initiation de traitement

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé

Xarelto 20 mg comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 15 mg de rivaroxaban.

Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 20 mg de rivaroxaban.

Excipient à effet notoire Chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé pelliculé de 15 mg : comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle.

Comprimé pelliculé de 20 mg : comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

*Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP*

La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP.

Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP.

Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée.

La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4).

|  | Période de traitement  | Posologie   | Dose quotidienne totale |
|--|--|---|-------------------------|
| Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP | Jours 1 - 21   | 15 mg deux fois par jour                              | 30 mg                   |
|  | Jour 22 et suivants  | 20 mg une fois par jour                               | 20 mg                   |
| Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP               | À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP | 10 mg une fois par jour ou<br>20 mg une fois par jour | 10 mg ou 20 mg          |

Le kit d'initiation de 4 semaines de traitement par Xarelto est destiné aux patients pour lesquels un changement de dose de 15 mg deux fois par jour à 20 mg une fois par jour est prévu à partir du Jour 22 (voir rubrique 6.5).

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère pour lesquels il a été décidé d'administrer 15 mg en une seule prise par jour à partir du Jour 22, d'autres présentations contenant uniquement des comprimés de 15 mg sont disponibles (voir les instructions de posologie ci-dessous, en section 'Populations particulières').

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 -21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

#### *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto*

Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le rapport international normalisé (INR) est  $\leq 2,5$ .

Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5).

#### *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)*

Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR.

En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2,0$ . Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la

dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2).

#### *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto*

Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.).

#### *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux*

La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes :

- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.  
Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).  
Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2).

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

#### *Poids*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

#### *Sexe*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

### Mode d'administration

Xarelto est pour usage par voie orale.

Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2).

Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.

Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5).

Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement.

#### Risque hémorragique

Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Xarelto doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Xarelto doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère.

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8). Toute chute inexplicquée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.

Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence (voir rubriques 5.1 et 5.2)

#### Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être augmentées de manière significative (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Chez les patients insuffisants rénaux recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Xarelto doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

#### Interaction avec d'autres médicaments

L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, par ex.). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement (voir rubrique 4.5).

Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique et les anti-agrégants plaquettaires ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubrique 4.5).

#### Autres facteurs de risque hémorragique

Comme les autres médicaments antithrombotiques, le rivaroxaban, n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement, notamment dans les cas suivants :

- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis,
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par ex. maladie inflammatoire chronique des intestins, oesophagite, gastrite et reflux gastro-oesophagien).
- rétinopathie vasculaire,
- bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.

#### Patients porteurs de valves artificielles

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; aucune donnée ne permet donc d'établir que Xarelto puisse maintenir une anticoagulation appropriée chez cette population de patients. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez ces patients.

#### Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

Xarelto n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une



embolectomie pulmonaire dans la mesure où la tolérance et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

#### Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire

La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 15 mg ou 20 mg dans ces situations.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible. Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu.

Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péridural, il doit s'écouler au moins 2 fois la demi-vie du produit, c.-à-d. chez les patients jeunes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (voir rubrique 5.2).

Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.

En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

#### Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto 15 mg/Xarelto 20 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'évaluation clinique du médecin.

Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.

Le traitement par Xarelto doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2).

#### Personnes âgées

Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge (voir rubrique 5.2).

#### Réactions cutanées

Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique, et des syndromes de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruptions cutanées généralisées, fièvre élevée, éosinophilie et atteintes systémiques (syndrome DRESS), ont été signalées lors de l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique 4.8). Le risque d'apparition de ces réactions chez les patients semble être plus élevé en début de traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient dans les premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée sévère (par ex : une éruption diffuse, intense et/ou bulleuse) ou de tout autre signe d'hypersensibilité accompagné de lésions des muqueuses.

#### Informations concernant les excipients

Xarelto contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban; de même, l'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Ces associations peuvent entraîner un risque majoré de saignement. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.4).

Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. L'interaction avec la clarithromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la  $C_{max}$  moyenne du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. L'interaction avec le fluconazole semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

Les données cliniques disponibles avec la dronédarone étant limitées, cette association doit donc être évitée.

### Anticoagulants

Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.

Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### AINS/anti-agrégants plaquettaires

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.

Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.

La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

#### ISRS/IRSN

Comme avec les autres anticoagulants, il est possible que les patients soient exposés à un risque accru de saignement en cas d'utilisation simultanée d'ISRS ou d'IRSN en raison des effets rapportés de ces médicaments sur les plaquettes. Lors de leur utilisation concomitante au cours du programme clinique du rivaroxaban, des taux numériquement supérieurs d'événements hémorragiques majeurs ou de saignements non majeurs cliniquement pertinents ont été observés dans tous les groupes de traitement.

#### Warfarine

Le passage de la warfarine, un anti-vitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Néoplastine) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*) ont été additifs.

Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.

Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la  $C_{\min}$  du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minime par le rivaroxaban pendant cette période.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban.

#### Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, a entraîné une diminution d'environ 50% de l'ASC moyenne du rivaroxaban, associée à une réduction de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis (*Hypericum perforatum*), par ex.) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. En conséquence, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose.

#### Autres traitements concomitants

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de midazolam (substrat du CYP 3A4), de digoxine (substrat de la P-gp), d'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et de la P-gp) ou d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les isoformes principaux du CYP, tels que le CYP3A4.

#### Effets sur les analyses de laboratoire

Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA, Heptest, par ex.) sont modifiées comme le laisse prévoir le mode d'action du rivaroxaban (voir rubrique 5.1).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, le risque intrinsèque de saignement et le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban, Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par le rivaroxaban.

### Allaitement

La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez les mères allaitantes. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Xarelto est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non prise de Xarelto.

### Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'homme pour évaluer les effets du rivaroxaban sur la fertilité. Aucun effet n'a été observé dans une étude sur la fertilité des mâles et des femelles chez le rat (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Xarelto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des syncopes (fréquence : peu fréquent) et des sensations vertigineuses (fréquence : fréquent) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53 103 patients exposés au rivaroxaban (voir tableau 1).

**Tableau 1 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III**

| <b>Indication</b>   | <b>Nombre de patients*</b> | <b>Dose quotidienne totale</b>   | <b>Durée maximale du traitement</b> |
|---|----------------------------|--|-------------------------------------|
| Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou | 6 097                      | 10 mg  | 39 jours                            |
| Prévention des ETEVE chez les patients présentant une affection médicale aiguë  | 3 997                      | 10 mg  | 39 jours                            |
| Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences   | 6 790                      | Jours 1-21 : 30 mg<br>Jour 22 et suivants : 20 mg<br>Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg                      | 21 mois                             |
| Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire                                      | 7 750                      | 20 mg  | 41 mois                             |
| Prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)   | 10 225                     | 5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine | 31 mois                             |
| Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP   | 18 244                     | 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls   | 47 mois                             |

\* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (Tableau 2) (voir aussi rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %).

**Tableau 2 : Taux de survenue des saignements\* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées**

| Indication   | Tout saignement             | Anémie                         |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
| Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou    | 6,8% des patients           | 5,9% des patients              |
| Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë    | 12,6% des patients          | 2,1% des patients              |
| Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences  | 23% des patients            | 1,6% des patients              |
| Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire | 28 pour 100 patient-années  | 2,5 pour 100 patient-années    |
| Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA  | 22 pour 100 patient-années  | 1,4 pour 100 patient-années    |
| Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP                             | 6,7 pour 100 patient-années | 0,15 pour 100 patient-années** |

\* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués.

\*\* Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ )

très rare ( $< 1/10000$ )

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

**Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation\***

| 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> ,<br>Thrombopénie |      |           |                        |

| Fréquent  | Peu fréquent  | Rare   | Très rare  | Fréquence indéterminée |
|---|---|--|--|------------------------|
| <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) |  |                        |

| Fréquent  | Peu fréquent   | Rare                                    | Très rare   | Fréquence indéterminée  |
|---|--|---|---|---|
| <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> |   |   |

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)



B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récives

C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérombotiques après un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)

\* Une approche sélective prédéfinie du recueil des événements indésirables a été utilisée. Étant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau.

#### Description de certains effets indésirables

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge des saignements »). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 600 mg ont été signalés sans aucune complication hémorragique ou autre effet indésirable. A des doses supratherapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.

Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est disponible.

L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

#### Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la

correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration d'un agent procoagulant spécifique doit être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (voir rubrique 5.1).

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu. Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique et aucune donnée sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'aprotinine chez les personnes traitées par le rivaroxaban. En outre, il n'existe pas de justification scientifique sur des bénéfices potentiels ni d'expérience sur l'utilisation de l'agent hémostatique systémique, la desmopressine, chez les personnes traitées par le rivaroxaban. Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa, code ATC : B01AF01

#### Mécanisme d'action

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.

#### Effets pharmacodynamiques

Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban ( $r = 0,98$ ), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants.

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une TVP et d'une EP et pour la prévention des récurrences, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 17 et 32 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour et entre 15 et 30 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour. Au nadir, les percentiles 5/95 étaient compris entre 14 et 24 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour (8 à 16 heures après la prise du comprimé) et entre 13 et 20 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (18 à 30 heures après la prise du comprimé).

Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant reçu du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) ont été compris entre 14 et 40 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 10 et 50 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités à 15 mg une fois par jour. Au nadir, (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 ont été compris entre 12 et 26 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 12 et 26 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités à 15 mg une fois par jour.

Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains ( $n=22$ ), a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs

(facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entraîné une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).

Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Traitement des TVP, des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP*

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récurrences. Plus de 12 800 patients ont été évalués dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice) et une analyse poolée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été conduite. La durée globale de traitement combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP (les patients présentant une EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

Au cours des 3 premières semaines de traitement de la TVP aiguë, le rivaroxaban a été administré en deux prises par jour de 15 mg. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans l'étude Einstein PE, 4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de l'embolie pulmonaire et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

Pour le traitement initial de l'EP aiguë, la dose a été de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans les deux études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement comparateur était l'énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours en association avec un anti-vitamine K jusqu'à atteindre un TQ/INR compris dans l'intervalle thérapeutique ( $\geq 2,0$ ). Le traitement a ensuite été poursuivi avec un anti-vitamine K dont la dose a été ajustée de façon à maintenir les valeurs du TQ/INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0.

Dans l'étude Einstein Extension, 1 197 patients atteints de TVP ou d'EP ont été étudiés dans le cadre de la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était, selon l'évaluation clinique de l'investigateur, de 6 ou 12 mois supplémentaires chez des patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois pour une thrombose veineuse. Le traitement par Xarelto à 20 mg en une seule prise par jour a été comparé à un placebo.

Les critères principaux et secondaires prédéfinis d'efficacité étaient identiques dans les études Einstein DVT, PE et Extension. Le critère principal d'efficacité était la récurrence symptomatique d'ETE (événements thromboemboliques veineux), critère composite réunissant les récurrences de TVP ou les EP fatales ou non fatales. Le critère secondaire d'efficacité était un critère composite réunissant les récurrences de TVP, les EP n'ayant pas conduit au décès et la mortalité toutes causes confondues.

Dans l'étude Einstein Choice, 3 396 patients présentant une TVP et/ou une EP symptomatique confirmée et ayant reçu 6 - 12 mois de traitement anticoagulant ont été étudiés dans le cadre de la prévention des EP fatales ou des récurrences sous forme de TVP ou d'EP symptomatique non fatale. Les patients chez lesquels la poursuite d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique était indiquée ont été exclus de l'étude. La durée du traitement était de 12 mois maximum, selon la date de randomisation de chacun (durée médiane : 351 jours). Les traitements par Xarelto à 20 mg en une prise par jour et par Xarelto à 10 mg en une prise par jour ont été comparés au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique une fois par jour.

Le critère principal d'efficacité était la récurrence symptomatique d'ETE, critère composite réunissant les récurrences de TVP ou les EP fatales ou non fatales.

Dans l'étude Einstein DVT (voir tableau 4), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p < 0,0001$  [test de non-infériorité] ; Hazard Ratio (HR) : 0,680 [0,443 - 1,042] ;  $p = 0,076$  [test de supériorité]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été en faveur du rivaroxaban, avec un HR de 0,67 (IC à 95% : 0,47 - 0,95, valeur nominale de  $p = 0,027$ ). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 60,3% du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 189 jours et durant 55,4%, 60,1% et 62,8% du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP ( $p$  d'interaction=0,932). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,69 (IC à 95% : 0,35 - 1,35).

Les taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) et du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs), ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

**Tableau 4 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein DVT**

|   |  |   |
|---|--|---|
| Population de l'étude   | 3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique |   |
| Posologie et durée du traitement  | Xarelto <sup>a)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 1 731                      | Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 1 718 |
| Récurrence d'ETE* symptomatique   | 36<br>(2,1%)   | 51<br>(3,0%)  |
| Récurrence sous forme d'EP symptomatique  | 20<br>(1,2%)   | 18<br>(1,0%)  |
| Récurrence sous forme de TVP symptomatique  | 14<br>(0,8%)   | 28<br>(1,6%)  |
| EP et TVP symptomatiques  | 1<br>(0,1%)  | 0   |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue              | 4<br>(0,2%)  | 6<br>(0,3%)   |
| Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents | 139<br>(8,1%)  | 138<br>(8,1%)   |
| Événements hémorragiques majeurs  | 14<br>(0,8%)   | 20<br>(1,2%)  |

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul  
\*  $p < 0,0001$  (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ; HR : 0,680 (0,443 - 1,042),  
 $p = 0,076$  (supériorité)

Dans l'étude Einstein PE (voir le tableau 5), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p = 0,0026$  (test de non-infériorité) ; HR : 1,123 [0,749 - 1,684]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,849 (IC à 95% : 0,633 - 1,139, valeur nominale de  $p = 0,275$ ). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 63% du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 215 jours et durant 57%, 62% et 65% du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois.

Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP ( $p$  d'interaction=0,082). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,642 (IC à 95% : 0,277 - 1,484).

Le taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) a été légèrement plus faible dans le groupe de traitement rivaroxaban (10,3% (249/2412)) que dans le groupe de traitement énoxaparine/AVK (11,4% (274/2405)). Le taux d'incidence du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a été plus faible dans le groupe rivaroxaban (1,1% (26/2412)) que dans le groupe énoxaparine/AVK (2,2% (52/2405)) avec un HR de 0,493 (IC à 95% : 0,308 - 0,789).

**Tableau 5 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein PE**

|   |  |   |
|---|--|---|
| Population de l'étude   | 4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique |   |
| Posologie et durée du traitement  | Xarelto <sup>a)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 2 419                | Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 2 413 |
| Récidive d'ETE <sup>v</sup> *<br>symptomatique  | 50<br>(2,1%)   | 44<br>(1,8%)  |
| Récidive sous forme d'EP<br>symptomatique   | 23<br>(1%)   | 20<br>(0,8%)  |
| Récidive sous forme de TVP<br>symptomatique   | 18<br>(0,7%)   | 17<br>(0,7%)  |
| EP et TVP symptomatiques  | 0  | 2<br>(< 0,1%)   |
| EP ayant conduit au<br>décès/décès pour lequel une<br>EP ne peut être exclue              | 11<br>(0,5%)   | 7<br>(0,3%)   |
| Evènements hémorragiques<br>majeurs ou saignements non<br>majeurs cliniquement pertinents | 249<br>(10,3%)   | 274<br>(11,4%)  |
| Evènements hémorragiques<br>majeurs   | 26<br>(1,1%)   | 52<br>(2,2%)  |

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul

\*  $p < 0,0026$  (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ;HR : 1,123 (0,749 - 1,684)

Une analyse poolée prédéfinie des résultats des études Einstein DVT et Einstein PE a été conduite (voir tableau 6).

**Tableau 6 : Données d'efficacité et de tolérance de l'analyse poolée de phase III Einstein DVT et Einstein PE**

|   |   |   |
|---|---|---|
| Population de l'étude   | 8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique |   |
| Posologie et durée du traitement  | Xarelto <sup>a)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 4 150                       | Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 ou 12 mois<br>N = 4 131 |
| Récidive d'ETEV* symptomatique  | 86<br>(2,1%)  | 95<br>(2,3%)  |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique  | 43<br>(1%)  | 38<br>(0,9%)  |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique  | 32<br>(0,8%)  | 45<br>(1,1%)  |
| EP et TVP symptomatiques  | 1<br>(< 0,1%)   | 2<br>(< 0,1%)   |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue              | 15<br>(0,4%)  | 13<br>(0,3%)  |
| Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents | 388<br>(9,4%)   | 412<br>(10,0%)  |
| Événements hémorragiques majeurs  | 40<br>(1,0%)  | 72<br>(1,7%)  |

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul

\*  $p < 0,0001$  (non-infériorité avec un HR prédéfini de 1,75) ; HR : 0,886 (0,661 - 1,186)

Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) dans l'analyse poolée a été rapporté avec un HR de 0,771 (IC à 95% : 0,614 - 0,967) ; valeur nominale de  $p = 0,0244$ .

Dans l'étude Einstein Extension (voir tableau 7), le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour les critères principaux et secondaires d'efficacité. Concernant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs), une incidence numériquement plus élevée non significative a été observée chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour en comparaison au placebo. Concernant le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents), les taux ont été plus élevés chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour que chez les patients sous placebo.

**Tableau 7 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Extension**

|  |  |                                    |
|--|--|------------------------------------|
| Population de l'étude  | 1 197 patients, poursuite du traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux |                                    |
| Posologie et durée du traitement   | Xarelto <sup>a)</sup><br>6 ou 12 mois<br>N = 602   | Placebo<br>6 ou 12 mois<br>N = 594 |
| Récurrence d'ETE <sup>v</sup> *<br>symptomatique                             | 8<br>(1,3%)  | 42<br>(7,1%)                       |
| Récurrence sous forme d'EP<br>symptomatique                                  | 2<br>(0,3%)  | 13<br>(2,2%)                       |
| Récurrence de TVP<br>symptomatique   | 5<br>(0,8%)  | 31<br>(5,2%)                       |
| EP ayant conduit au<br>décès/décès pour lequel une<br>EP ne peut être exclue | 1<br>(0,2%)  | 1<br>(0,2%)                        |
| Événements hémorragiques<br>majeurs  | 4<br>(0,7%)  | 0<br>(0,0%)                        |
| Saignements non majeurs<br>cliniquement pertinents                           | 32<br>(5,4%)   | 7<br>(1,2%)                        |

a) Rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour

\*  $p < 0,0001$  (supériorité), HR : 0,185 (0,087 - 0,393)

Dans l'étude Einstein Choice (voir le tableau 8), les traitements par Xarelto à 20 mg et à 10 mg ont tous deux été supérieurs au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique concernant le critère principal d'efficacité. Le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a donné des résultats similaires chez les patients traités par Xarelto à 20 mg et à 10 mg une fois par jour en comparaison au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique.

**Tableau 8 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Choice**

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| Population de l'étude   | 3 396 patients, poursuite de la prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux |  |   |
| Posologie   | Xarelto 20 mg une fois par jour<br>N = 1 107  | Xarelto 10 mg une fois par jour<br>N = 1 127 | AAS 100 mg une fois par jour<br>N = 1 131 |
| Durée médiane du traitement [intervalle interquartile]                    | 349 [189-362] jours   | 353 [190-362] jours                          | 350 [186-362] jours                       |
| Récidive d'ETEVSymptomatique  | 17<br>(1,5%)*   | 13<br>(1,2%)**                               | 50<br>(4,4%)                              |
| Récidive sous forme d'EP symptomatique                                    | 6<br>(0,5%)   | 6<br>(0,5%)                                  | 19<br>(1,7%)                              |
| Récidive sous forme de TVP symptomatique                                  | 9<br>(0,8%)   | 8<br>(0,7%)                                  | 30<br>(2,7%)                              |
| EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue    | 2<br>(0,2%)   | 0  | 2<br>(0,2%)                               |
| Récidive d'ETEVSymptomatique, IDM, AVC ou embolie systémique hors SNC     | 19<br>(1,7%)  | 18<br>(1,6%)                                 | 56<br>(5,0%)                              |
| Événements hémorragiques majeurs  | 6<br>(0,5%)   | 5<br>(0,4%)                                  | 3<br>(0,3%)                               |
| Saignements non majeurs cliniquement pertinents                           | 30<br>(2,7%)  | 22<br>(2,0%)                                 | 20<br>(1,8%)                              |
| Récidive d'ETEVSymptomatique ou saignement majeur (bénéfice clinique net) | 23<br>(2,1%)+   | 17<br>(1,5%)++                               | 53<br>(4,7%)                              |

\*  $p < 0,001$  (supériorité) Xarelto 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (supériorité) Xarelto 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)

+ Xarelto 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27 - 0,71),  $p = 0,0009$  (nominal)

++ Xarelto 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,32 (0,18 - 0,55),  $p < 0,0001$  (nominal)

En plus du programme de phase III EINSTEIN, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle (XALIA) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les récurrences d'ETEVSymptomatique, les événements hémorragiques majeurs et les décès. Au total, 5 142 patients atteints de TVP en phase aiguë ont été inclus pour étudier la tolérance à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant conventionnel dans des conditions réelles d'utilisation. Les taux des événements hémorragiques majeurs, de récurrences d'ETEVSymptomatique et des décès toutes causes confondues observés avec le rivaroxaban ont été de 0,7%, 1,4% et 0,5% respectivement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient différentes notamment l'âge, la présence d'un cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse ajustée selon un score de propension pré-spécifié a été utilisée pour ajuster les différences à l'inclusion, malgré cela, des facteurs de confusion résiduels sont susceptibles d'influencer les résultats. Les HRs ajustés comparant le



rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récurrences d'ETEVE et les décès toutes causes confondues ont été de 0,77 (IC à 95% : 0,40 - 1,50), 0,91 (IC à 95% : 0,54 - 1,54) et 0,51 (IC à 95% : 0,24 - 1,07) respectivement.

Ces résultats en pratique clinique sont cohérents avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

### Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des événements thromboemboliques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas.

L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la  $C_{max}$  du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg.

En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66%. Lorsque les comprimés de 20 mg de Xarelto ont été pris avec des aliments, des augmentations de 39% de l'ASC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. Les comprimés de Xarelto 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 4.2).

Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour en cas de prise à jeun. Pris avec des aliments, les comprimés de Xarelto 10 mg, 15 mg et 20 mg ont présenté des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose.

La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30% et 40%.

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29% et 56% de l'ASC et de la  $C_{max}$  a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est d'avantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

La biodisponibilité (ASC et  $C_{max}$ ) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.

Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

### Distribution

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92% à 95%, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le  $V_{eq}$  est d'environ 50 litres.

### Biotransformation et élimination

Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.

La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*, protéine de résistance au cancer du sein).

Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

### Populations particulières

#### *Sexe*

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

#### *Personnes âgées*

Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une ASC moyenne environ 1,5 fois supérieure, principalement en raison de la réduction de la clairance totale (apparente) et rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Poids*

Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (moins de 25%). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Différences inter-ethniques*

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.

Xarelto est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisance rénale*

Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas

d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.

Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

#### Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) à la dose de 20 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90%) 2 à 4 h et environ 24 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) était respectivement de 215 mcg/l (22 - 535) et 32 mcg/l (6 - 239).

#### Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCA, Heptest) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 5 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle  $E_{max}$ . En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est approximativement de 3 à 4 s/(100 mcg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents. Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (complications hémorragiques, par ex.). Une toxicité embryo-fœtale (fausse-couche post-implantatoire, retard/progression de l'ossification, tâches hépatiques multiples de couleur claire) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des taux plasmatiques cliniquement pertinents. Lors de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour la mère.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Lactose monohydraté  
Hypromellose 2910  
Laurylsulfate de sodium  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Macrogol 3350  
Hypromellose 2910  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer rouge (E 172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Kit d'initiation de traitement pour les 4 premières semaines de traitement:

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium dans un étui portefeuille contenant 49 comprimés pelliculés:

42 comprimés pelliculés de Xarelto 15 mg et 7 comprimés pelliculés de Xarelto 20 mg.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/472/040.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30 septembre 2008

Date du dernier renouvellement : 22 mai 2018

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italie

Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités et interventions requises de pharmacovigilance décrites dans le PGR autorisé et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence Européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction des risques**

Le titulaire de l'AMM doit fournir un matériel d'éducation, destiné à tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser Xarelto. L'objectif de ce matériel d'éducation est de sensibiliser au risque potentiel de saignement au cours du traitement par Xarelto et de fournir des recommandations sur la prise en charge de ce risque.

Le matériel d'éducation à destination des médecins doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le guide de prescription
- La carte de surveillance du patient (voir texte en Annexe III)

Le titulaire de l'AMM doit valider avec l'autorité nationale compétente de chaque état membre le contenu et le format du guide de prescription, ainsi qu'un plan de communication avant la distribution de ce matériel sur son territoire.

Le guide de prescription doit contenir les messages clés de tolérance suivants :

- Description des populations potentiellement à haut risque de saignement
- Recommandations pour la diminution des doses chez les populations à risque
- Recommandations en cas de relais du traitement de/par Xarelto
- Nécessité de prendre les comprimés à 15 et 20 mg au cours des repas
- Prise en charge des surdosages
- Utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation
- Que tous les patients doivent être avertis :
  - Des signes et symptômes de saignements et à quel moment consulter un professionnel de santé
  - De l'importance de l'observance au traitement
  - De la nécessité de prendre les comprimés à 15 et 20 mg au cours des repas
  - De la nécessité de garder avec soi en permanence la Carte de Surveillance du Patient fournie dans chaque boîte
  - De la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par Xarelto avant de subir toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également fournir une Carte de Surveillance du Patient dans chaque boîte de médicament, dont le texte est présenté dans l'Annexe III.

- Obligation de mise en place des mesures post-autorisation

Le titulaire de l'AMM doit mettre en place, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

| Description  | Date  |
|--|---|
| Programme d'études post-autorisation évaluant la tolérance du rivaroxaban dans la prévention secondaire du Syndrome Coronarien Aigu (SCA) en dehors du cadre des essais cliniques, concernant spécifiquement l'incidence, la gravité, la gestion et la conséquence des événements hémorragiques dans la population générale et particulièrement chez les patients présentant un risque hémorragique élevé constitué des études restantes suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudes sur l'utilisation du médicament et de résultats au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas et en Suède</li> <li>• Etude de cohorte spécialisée pour la surveillance des événements dans le SCA</li> </ul> Avec la soumission du dernier rapport final d'étude | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transmission des rapports d'analyse intermédiaires tous les ans à partir de Q4 2015 jusqu'à la fin du programme d'études.</li> <li>• Soumission du rapport final d'étude pour Q4 2020</li> </ul> |



|  |  |
|--|--|
| du programme, le titulaire de l'AMM doit fournir un aperçu et une discussion des résultats de toutes les études du programme au vu des patients avec un SCA. |  |
|--|--|

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE DES COMPRIMES DE 2,5 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
20 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
168 comprimés pelliculés  
196 comprimés pelliculés  
10 x 1 comprimé pelliculé  
100 x 1 comprimé pelliculé  
30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION****10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

|                 |  |                       |
|-----------------|--|-----------------------|
| EU/1/08/472/025 | 14 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée    | (PP/Aluminium)        |
| EU/1/08/472/026 | 28 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée    | (PP/Aluminium)        |
| EU/1/08/472/027 | 56 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée    | (PP/Aluminium)        |
| EU/1/08/472/028 | 60 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée    | (PP/Aluminium)        |
| EU/1/08/472/029 | 98 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée    | (PP/Aluminium)        |
| EU/1/08/472/030 | 168 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée   | (PP/Aluminium)        |
| EU/1/08/472/031 | 196 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée   | (PP/Aluminium)        |
| EU/1/08/472/032 | 10 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée  | (PP/Aluminium)        |
| EU/1/08/472/033 | 100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée | (PP/Aluminium)        |
| EU/1/08/472/035 | 30 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée    | (PP/Aluminium)        |
| EU/1/08/472/041 | 20 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée    | (PP/Aluminium)        |
| EU/1/08/472/047 | 14 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée    | (PVC/PVDC/Aluminium)) |

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 2,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 2,5 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/034 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium )  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

Xarelto 2,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 2,5 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimé pelliculé.  
Les boîtes issues du conditionnement multiple ne peuvent être vendues séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/472/034 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium )  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 2,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES  
OU LES FILMS THERMOSOUEDES  
PLAQUETTE THERMOFORMEE POUR DELIVRANCE A L'UNITE (10 X 1 COMPRIME) POUR  
LE COMPRIME DE 2,5 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE DE 10 COMPRIMES POUR LE 2,5 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE DE 14 COMPRIMES POUR LE 2,5 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lun.  
Mar.  
Mer.  
Jeu.  
Ven.  
Sam.  
Dim.

*Soleil (symbole)*

*Lune (symbole)*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOITE EXTERIEURE ET ETIQUETAGE POUR LE FLACON HDPE POUR LES COMPRIMES  
DE 2,5 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON  
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/046      100 comprimés pelliculés      (Flacon HDPE)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale (applicable uniquement pour l'étiquetage du flacon, non applicable pour l'emballage extérieur)

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 2,5 mg (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon).

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)  
SN: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)  
NN: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE DES COMPRIMES DE 10 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

5 comprimés pelliculés  
10 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
10 x 1 comprimé pelliculé  
100 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**



**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/001 5 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)  
EU/1/08/472/002 10 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)  
EU/1/08/472/003 30 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)  
EU/1/08/472/004 100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)  
EU/1/08/472/005 5 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/006 10 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/007 30 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/008 100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/009 10 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)  
EU/1/08/472/010 10 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/042 14 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/043 28 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/044 98 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 10 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/022 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium (conditionnement multiple))

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

Xarelto 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 10 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimé pelliculé.  
Les boîtes issues du conditionnement multiple ne peuvent être vendues séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/022 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE DE 10 COMPRIMES POUR LE 10 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE DE 14 COMPRIMES POUR LE 10 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lun.  
Mar.  
Mer.  
Jeu.  
Ven.  
Sam.  
Dim.



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOITE EXTERIEURE ET ETIQUETAGE POUR LE FLACON HDPE POUR LES COMPRIMES  
DE 10 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON  
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/045      100 comprimés pelliculés      (Flacon HDPE)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale (applicable uniquement pour l'étiquetage du flacon, non applicable pour l'emballage extérieur)

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 10 mg (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon).

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)  
SN: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)  
NN: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR EMBALLAGE UNITAIRE POUR LE COMPRIME DE 15 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
42 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
10 x 1 comprimé pelliculé  
100 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

|                 |  |
|-----------------|--|
| EU/1/08/472/011 | 14 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)       |
| EU/1/08/472/012 | 28 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)       |
| EU/1/08/472/013 | 42 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)       |
| EU/1/08/472/014 | 98 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)       |
| EU/1/08/472/015 | 10 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)     |
| EU/1/08/472/016 | 100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)    |
| EU/1/08/472/038 | 10 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)       |
| EU/1/08/472/048 | 14 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium) |

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 15 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 15 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/023 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

Xarelto 15 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 15 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimé pelliculé.  
Les boîtes issues du conditionnement multiple ne peuvent être vendues séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/472/023 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 15 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE POUR DELIVRANCE A L'UNITE (10 X 1 COMPRIME)  
POUR LE COMPRIME DE 15 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE DE 14 COMPRIMES POUR LE 15 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lun.  
Mar.  
Mer.  
Jeu.  
Ven.  
Sam.  
Dim.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE DE 10 COMPRIMES POUR LE 15 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOITE EXTERIEURE ET ETIQUETAGE POUR LE FLACON HDPE POUR LES COMPRIMES  
DE 15 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON  
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/036 100 comprimés pelliculés (Flacon HDPE)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale (applicable uniquement pour l'étiquetage du flacon, non applicable pour l'emballage extérieur)

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 15 mg (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon).

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)  
SN: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)  
NN: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR EMBALLAGE UNITAIRE POUR LES COMPRIMES DE 20 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
10 x 1 comprimé pelliculé  
100 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/017 14 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/018 28 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/019 98 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/020 10 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/021 100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/039 10 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/049 14 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 20 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**



**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/024 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium)  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX) POUR LE COMPRIME DE 20 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimé pelliculé.  
Les boîtes issues du conditionnement multiple ne peuvent être vendues séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/472/024 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE POUR DELIVRANCE A L'UNITE (10 X 1 COMPRIME)  
POUR LE COMPRIME DE 20 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**Plaquette thermoformée de 14 comprimés pour le 20 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lun.  
Mar.  
Mer.  
Jeu.  
Ven.  
Sam.  
Dim.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE DE 10 COMPRIMES POUR LE 20 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOITE EXTERIEURE ET ETIQUETAGE POUR LE FLACON HDPE POUR LES COMPRIMES  
DE 20 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON  
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/037      100 comprimés pelliculés      (Flacon HDPE)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale (applicable uniquement pour l'étiquetage du flacon, non applicable pour l'emballage extérieur)

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 20 mg (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon).

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)  
SN: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)  
NN: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)



## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE DU KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT (42 COMPRIMES PELLICULES DE 15 MG ET 7 COMPRIMES PELLICULES DE 20 MG) (INCLUANT LA BLUE BOX)**

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
comprimés pelliculés  
rivaroxaban

### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé rouge pour les semaines 1, 2 et 3 contient 15 mg de rivaroxaban.  
Chaque comprimé pelliculé brun-rouge pour la semaine 4 contient 20 mg de rivaroxaban.

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Chaque kit de 49 comprimés pelliculés contient :  
42 comprimés pelliculés de 15 mg de rivaroxaban  
7 comprimés pelliculés de 20 mg de rivaroxaban

### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

Kit d'initiation de traitement

Ce kit d'initiation de traitement est uniquement destiné aux 4 premières semaines de traitement.

**POSOLOGIE :**

Jour 1 à 21: Un comprimé de 15 mg deux fois par jour (un comprimé de 15 mg le matin et un le soir) pendant les repas.

A partir du Jour 22: Un comprimé de 20 mg une fois par jour (pris à heure fixe chaque jour) pendant les repas.

Jour 1 à 21: 15 mg 1 comprimé deux fois par jour (un comprimé de 15 mg le matin et un le soir) pendant les repas.

A partir du Jour 22: 20 mg 1 comprimé une fois par jour (pris à heure fixe chaque jour) pendant les repas.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/472/040 42 comprimés pelliculés de rivaroxaban 15 mg et  
7 comprimés pelliculés de rivaroxaban 20 mg  
(kit d'initiation de traitement)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI PORTEFEUILLE DU KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT (42 COMPRIMES PELLICULES DE 15 MG ET 7 COMPRIMES PELLICULES DE 20 MG) (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
comprimés pelliculés  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé rouge pour les semaines 1, 2 et 3 contient 15 mg de rivaroxaban.  
Chaque comprimé pelliculé brun-rouge pour la semaine 4 contient 20 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Chaque kit de 49 comprimés pelliculés contient :  
42 comprimés pelliculés de 15 mg de rivaroxaban  
7 comprimés pelliculés de 20 mg de rivaroxaban

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

Kit d'initiation de traitement

Ce kit d'initiation de traitement est uniquement destiné aux 4 premières semaines de traitement.

Jour 1 à 21: 15 mg 1 comprimé deux fois par jour (un comprimé de 15 mg le matin et un le soir) pendant les repas.

A partir du Jour 22: 20 mg 1 comprimé une fois par jour (pris à heure fixe chaque jour) pendant les repas.

POSOLOGIE et SCHEMA POSOLOGIQUE:

Jour 1 à 21: Un comprimé de 15 mg deux fois par jour (un comprimé de 15 mg le matin et un le soir).

A partir du Jour 22: Un comprimé de 20 mg une fois par jour (pris à heure fixe chaque jour).

Initiation du traitement    Xarelto 15 mg deux fois par jour    3 premières semaines  
Poursuite du traitement    Xarelto 20 mg une fois par jour    A partir de la semaine 4    Consultez votre  
médecin pour déterminer la suite de votre traitement.  
A prendre pendant les repas.

Xarelto 15 mg  
Initiation du traitement  
15 mg  
Deux fois par jour  
Date de début  
Semaine 1, semaine 2, semaine 3  
Jour 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

*symbole soleil*  
*symbole lune*

Changement de dose  
Xarelto 20 mg  
20 mg  
Une fois par jour  
Pris à heure fixe chaque jour  
Date du changement de dose  
Semaine 4  
JOUR 22 JOUR 23 JOUR 24 JOUR 25 JOUR 26 JOUR 27 JOUR 28

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/472/040 42 comprimés pelliculés de rivaroxaban 15 mg et  
7 comprimés pelliculés de rivaroxaban 20 mg  
(kit d'initiation de traitement)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure le Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE CONTENUES DANS L'ETUI PORTEFEUILLE DU KIT  
D'INITIATION DE TRAITEMENT (42 COMPRIMES PELLICULES DE 15 MG ET 7  
COMPRIMES PELLICULES DE 20 MG)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé  
Xarelto 20 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

## CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

Carte de Surveillance du Patient  
Bayer (logo)

Xarelto 2,5 mg (cocher la case pour indiquer la dose prescrite)  
Xarelto 10 mg (cocher la case pour indiquer la dose prescrite)  
Xarelto 15 mg (cocher la case pour indiquer la dose prescrite)  
Xarelto 20 mg (cocher la case pour indiquer la dose prescrite)

- ❖ **Gardez toujours cette carte sur vous**
- ❖ **Montrez cette carte à tout médecin ou dentiste que vous consultez avant de commencer un traitement**

**Je suis sous traitement anticoagulant par Xarelto (rivaroxaban).**

Nom :  
Adresse :  
Date de naissance :  
Poids :  
Autres médicaments/Pathologies :

**En cas d'urgence, veuillez prévenir :**

Nom du médecin :  
Téléphone du médecin :  
Cachet du médecin :

**Veuillez aussi prévenir :**

Nom :  
Téléphone :  
Lien avec le patient :

**Information à destination des professionnels de santé :**

- ❖ Les valeurs de l'INR ne doivent pas être utilisées car elles ne représentent pas une valeur fiable de la mesure de l'activité anticoagulante de Xarelto.

**Que faut-il savoir sur Xarelto ?**

- ❖ Xarelto fluidifie le sang, ce qui vous protège de la formation de caillots sanguins dangereux pour la santé.
- ❖ Xarelto doit être pris exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. N'oubliez jamais de prendre votre traitement afin d'assurer une protection optimale contre les caillots sanguins.
- ❖ Vous ne devez jamais arrêter de prendre Xarelto sans en parler d'abord à votre médecin, car le risque de formation de caillots sanguins peut être augmenté.
- ❖ Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, avant de prendre Xarelto.
- ❖ Informez votre médecin que vous êtes traité par Xarelto avant toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

**Quand dois-je demander conseil à mon médecin ou à mon pharmacien ?**

Lors de la prise d'un médicament fluidifiant le sang comme Xarelto, il est important de connaître les éventuels effets indésirables. Les saignements sont l'effet indésirable le plus fréquent. Si vous présentez un risque de saignement inhabituel, ne commencez pas à prendre Xarelto sans en avoir parlé d'abord avec votre



médecin. Prévenez immédiatement votre professionnel de santé si vous présentez des signes ou des symptômes de saignements tels que :

- ❖ douleurs
- ❖ gonflement ou sensations d'inconfort
- ❖ maux de tête, sensations vertigineuses ou faiblesse
- ❖ ecchymoses/bleus inhabituel(le)s, saignements du nez, saignements des gencives, ou saignement d'une plaie difficile à stopper
- ❖ menstruations (règles) ou saignements vaginaux plus abondants que d'ordinaire
- ❖ sang dans les urines pouvant les colorer en rose ou marron, selles rouges ou noires
- ❖ si vous crachez du sang, ou vomissez du sang ou des substances ressemblant à du marc de café

### **Comment dois-je prendre Xarelto ?**

- ❖ Pour garantir une protection optimale, Xarelto
  - 2,5 mg peut être pris au cours ou en dehors des repas,
  - 10 mg peut être pris au cours ou en dehors des repas,
  - 15 mg doit être pris au cours des repas,
  - 20 mg doit être pris au cours des repas.

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé rivaroxaban

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto
3. Comment prendre Xarelto
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xarelto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé**

Xarelto vous a été prescrit parce que

- un syndrome coronarien aigu vous a été diagnostiqué (un ensemble de maladies incluant crise cardiaque et angor instable, correspondant à un type de douleur thoracique sévère) et parce que votre prise de sang a montré une augmentation des enzymes cardiaques.  
Chez l'adulte, Xarelto réduit le risque de présenter à nouveau une crise cardiaque ou de décéder des suites d'une maladie liée au cœur ou aux vaisseaux sanguins.

Xarelto vous sera prescrit avec un autre médicament. Ainsi, votre médecin vous demandera également de prendre :

- de l'acide acétylsalicylique ou
- de l'acide acétylsalicylique plus du clopidogrel ou de la ticlopidine.

ou

- un risque élevé de présenter un caillot sanguin en raison d'une maladie coronarienne ou d'une maladie artérielle périphérique qui provoque des symptômes vous a été diagnostiqué.  
Chez l'adulte, Xarelto réduit le risque de présenter des caillots sanguins (événements athérothrombotiques).  
Xarelto vous sera prescrit avec un autre médicament. Ainsi, votre médecin vous demandera également de prendre de l'acide acétylsalicylique.

Xarelto contient une substance active appelée rivaroxaban et appartient à une classe de médicaments appelés antithrombotiques. Il agit en bloquant un facteur de la coagulation sanguine (le facteur Xa), réduisant ainsi la tendance du sang à former des caillots.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto

### Ne prenez jamais Xarelto

- si vous êtes allergique au rivaroxaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6 de cette notice)
- si vous êtes sujet à des saignements excessifs
- si vous avez une maladie ou une prédisposition au niveau d'un organe qui augmente les risques de saignements importants (par exemple un ulcère de l'estomac, une blessure ou un saignement dans le cerveau, une intervention chirurgicale récente du cerveau ou des yeux)
- si vous prenez déjà des médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), sauf lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte
- si vous avez un syndrome coronarien aigu et que vous avez déjà eu un saignement ou un caillot sanguin dans le cerveau (accident vasculaire cérébral, AVC)
- si vous avez une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique et que vous avez déjà présenté un saignement au niveau du cerveau (accident vasculaire cérébral) ou un blocage des petites artères amenant le sang aux tissus profonds du cerveau (AVC lacunaire) ou un caillot de sang dans le cerveau (AVC lacunaire ischémique, non lacunaire) au cours du mois précédent
- si vous présentez une maladie du foie augmentant les risques de saignement
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Si vous êtes dans l'une de ces situations, **ne prenez pas Xarelto et prévenez votre médecin.**

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Xarelto.

À part l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel ou la ticlopidine, Xarelto ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang, tels que le prasugrel ou le ticagrelor.

### Faites attention avec Xarelto

- si vous présentez un risque accru de saignement, ce qui pourrait être le cas dans les situations suivantes :
  - insuffisance rénale sévère, car l'état de votre fonction rénale peut avoir une influence sur la quantité de médicament pouvant agir dans votre corps
  - si vous prenez d'autres médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte (voir rubrique « Autres médicaments et Xarelto »)
  - troubles hémorragiques
  - pression artérielle très élevée, non contrôlée par un traitement médicamenteux
  - maladie de l'estomac ou de l'intestin susceptible d'entraîner un saignement, par ex. inflammation des intestins ou de l'estomac, ou inflammation de l'œsophage par ex. due à un reflux gastro-oesophagien (remontées acides de l'estomac vers l'œsophage)
  - anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
  - maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie) ou antécédents de saignement dans les poumons
  - âge supérieur à 75 ans
  - poids de 60 kg ou moins
- si vous avez une valve cardiaque artificielle

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par ce médicament et s'il est nécessaire de vous surveiller étroitement.

### Si vous devez bénéficier d'une intervention chirurgicale

- il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'opération.
- si l'intervention chirurgicale implique l'utilisation d'un cathéter ou une injection dans votre colonne vertébrale (pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou pour l'injection d'un calmant, par ex.) :

- il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'injection ou le retrait du cathéter
- prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes au niveau des intestins ou de la vessie après la fin de l'anesthésie car des soins urgents sont nécessaires.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Xarelto **n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans**. Les informations disponibles concernant son utilisation chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas suffisantes.

### **Autres médicaments et Xarelto**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

#### **- Si vous prenez**

- certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau
- des comprimés de kétoconazole (utilisés pour traiter le syndrome de Cushing – lorsque le corps produit une quantité trop importante de cortisol)
- certains médicaments contre les infections bactériennes (clarithromycine, érythromycine, par ex.)
- certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.)
- d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (par ex., l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, le prasugrel et le ticagrelor (voir « Avertissements et précautions »))
- des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.)
- de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]).

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

Si votre médecin pense que vous présentez un risque élevé de développer un ulcère de l'estomac ou de l'intestin, il peut également vous prescrire un traitement préventif contre les ulcères.

#### **- Si vous prenez**

- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)
- du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour la dépression
- de la rifampicine, un antibiotique

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas de Xarelto si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Xarelto. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin qui décidera de la conduite à tenir.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Xarelto peut être à l'origine de sensations vertigineuses (effet indésirable fréquent) ou d'évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machine si vous êtes sujets à ces symptômes.

### **Xarelto contient du lactose et du sodium**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Xarelto**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Quelle quantité prendre**

La dose recommandée est d'un comprimé de 2,5 mg deux fois par jour. Prenez Xarelto à peu près à heure fixe chaque jour (par exemple, un comprimé le matin et un le soir). Ce médicament peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, discutez avec votre médecin des autres moyens de prendre Xarelto. Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant la prise.

Si nécessaire, votre médecin pourra aussi vous donner le comprimé de Xarelto écrasé en utilisant une sonde gastrique.

Xarelto vous sera prescrit avec un autre médicament.

Ainsi, votre médecin vous demandera également de prendre de l'acide acétylsalicylique. Si l'on vous prescrit Xarelto après un syndrome coronarien aigu, votre médecin vous demandera également de prendre du clopidogrel ou de la ticlopidine.

Votre médecin vous indiquera quelle dose de ces médicaments vous devez prendre (habituellement entre 75 et 100 mg d'acide acétylsalicylique par jour ou une dose quotidienne de 75 à 100 mg d'acide acétylsalicylique plus une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou une dose quotidienne standard de ticlopidine).

### **À quel moment commencer Xarelto**

Le traitement par Xarelto après un syndrome coronarien aigu devra être débuté dès que possible après la stabilisation du syndrome coronarien aigu, au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le traitement anticoagulant parentéral (via injection) aurait normalement été arrêté.

Votre médecin vous dira quand commencer votre traitement par Xarelto si l'on vous a diagnostiqué une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique.

Votre médecin décidera de la durée de votre traitement.

### **Si vous avez pris plus de Xarelto que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de comprimés de Xarelto. L'ingestion de trop de Xarelto augmente le risque de saignement.

### **Si vous oubliez de prendre Xarelto**

Ne prenez pas de double dose pour compenser une dose oubliée. Si vous avez oublié une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

### **Si vous arrêtez de prendre Xarelto**

Prenez Xarelto avec régularité et aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

N'arrêtez pas de prendre Xarelto sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin. Si vous arrêtez de prendre ce médicament, vous pourriez être exposé(e) à un plus fort risque de nouvelle crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral ou de décès des suites d'une maladie liée à votre cœur ou à vos vaisseaux sanguins.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, Xarelto peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments du même type (les antithrombotiques), Xarelto peut provoquer des saignements pouvant éventuellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être apparents.

##### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'un saignement**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- saignement abondant ou prolongé,
- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexplicable, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine, qui peuvent être les signes d'un saignement.

Votre médecin pourra décider de surveiller plus étroitement votre santé ou de modifier votre traitement.

##### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'une réaction cutanée sévère**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez des réactions cutanées telles que:

- une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique). La fréquence de cet effet indésirable est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).
- une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies hématologiques et maladie systémique (syndrome DRESS). La fréquence de cet effet indésirable est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).

##### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe de réactions allergiques sévères**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler; urticaire et difficultés respiratoires; chute brutale de la pression artérielle. Les fréquences de ces effets indésirables sont très rares (réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique; pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10 000) et peu fréquentes (Oedème de Quincke et oedème allergique; pouvant toucher 1 personne sur 100).

#### **Liste globale des effets indésirables éventuels**

**Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (règles) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- saignement suite à une intervention chirurgicale
- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale
- gonflement des membres

- douleur dans les membres
- altération du fonctionnement des reins (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- fièvre
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (fatigue, faiblesse), mal de tête, sensations vertigineuses,
- éruption cutanée, démangeaisons
- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

**Peu fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne
- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules qui permettent au sang de coaguler)
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang
- évanouissement
- malaise général
- accélération des battements cardiaques
- bouche sèche
- urticaire

**Rare** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- saignement dans un muscle
- cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie)
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- gonflement localisé
- accumulation de sang (hématome) dans l'aîne en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

**Fréquence indéterminée** (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une modification de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à un saignement)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Xarelto**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée ou flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.



Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Xarelto

- La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient 2,5 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, hypromellose 2910, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. Voir rubrique 2 : « Xarelto contient du lactose et du sodium ».  
Pelliculage du comprimé : macrogol 3350, hypromellose 2910, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172).

### Comment se présente Xarelto et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Xarelto 2,5 mg sont ronds, de couleur jaune clair, biconvexes, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre « 2,5 » et un triangle.

Ils sont fournis

- dans des plaquettes thermoformées par boîtes de 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 ou 196 comprimés pelliculés ou
- dans des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé ou
- dans un conditionnement multiple comprenant 10 boîtes contenant chacune 10 x 1 comprimé pelliculé ou
- dans des flacons contenant 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

### Fabricant

Le fabricant peut être identifié par le numéro de lot imprimé sur le rabat latéral de la boîte et sur chaque plaquette thermoformée ou flacon

- Si la première et la seconde lettre sont BX, le fabricant est  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne
- Si la première et la seconde lettre sont IT, le fabricant est  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italie
- Si la première et la seconde lettre sont BT, le fabricant est  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

**België / Belgique / Belgien**  
Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**  
Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**  
Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**  
Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**  
Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**  
Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**  
Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**  
Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**  
Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**  
Bayer d.o.o  
**Tel : + 385-(0)1-6599 900**

**Ireland**  
Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**  
Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**  
UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**  
Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**  
Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**  
Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**  
Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**  
Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**  
Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**  
Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**  
Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**  
SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**  
Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**  
Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**  
Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**  
Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> .

## Notice : Information de l'utilisateur

### Xarelto 10 mg comprimé pelliculé rivaroxaban

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto
3. Comment prendre Xarelto
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xarelto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé**

Xarelto contient une substance active appelée rivaroxaban et est utilisé chez l'adulte pour

- prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines suite à une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou. Votre médecin vous a prescrit ce médicament parce que, suite à une opération, le risque de formation de caillots sanguins est plus élevé.
- traiter les caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) et dans les vaisseaux sanguins de vos poumons (embolie pulmonaire), et prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos jambes et/ou de vos poumons.

Xarelto appartient à une classe de médicaments appelés antithrombotiques. Il agit en bloquant un facteur de la coagulation sanguine (le facteur Xa), réduisant ainsi la tendance du sang à former des caillots.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto

### Ne prenez jamais Xarelto

- si vous êtes allergique au rivaroxaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6 de cette notice)
- si vous êtes sujet à des saignements excessifs
- si vous avez une maladie ou une prédisposition au niveau d'un organe qui augmente les risques de saignements importants (par exemple un ulcère de l'estomac, une blessure ou un saignement dans le cerveau, une intervention chirurgicale récente du cerveau ou des yeux)
- si vous prenez déjà des médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), sauf lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte
- si vous présentez une maladie du foie augmentant les risques de saignement
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Si vous êtes dans l'une de ces situations, **ne prenez pas Xarelto et prévenez votre médecin.**

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Xarelto.

### Faites attention avec Xarelto

- si vous présentez un risque accru de saignement, ce qui pourrait être le cas dans les situations suivantes
  - insuffisance rénale modérée ou sévère, car l'état de votre fonction rénale peut avoir une influence sur la quantité de médicament pouvant agir dans votre corps
  - si vous prenez d'autres médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte (voir rubrique « Autres médicaments et Xarelto »)
  - troubles hémorragiques
  - pression artérielle très élevée, non contrôlée par un traitement médicamenteux
  - maladie de l'estomac ou de l'intestin susceptible d'entraîner un saignement, par ex. inflammation des intestins ou de l'estomac, ou inflammation de l'œsophage par ex. due à un reflux gastro-oesophagien (remontées acides de l'estomac vers l'œsophage)
  - anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
  - maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie), ou antécédents de saignement dans les poumons
- si vous avez une valve cardiaque artificielle
- si votre médecin considère que votre pression artérielle est instable ou si un autre traitement ou une intervention chirurgicale pour enlever le caillot sanguin de vos poumons est prévu

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par ce médicament et s'il est nécessaire de vous surveiller étroitement.

### Si vous devez bénéficier d'une intervention chirurgicale

- il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'opération.
- Si l'intervention chirurgicale implique l'utilisation d'un cathéter ou une injection dans votre colonne vertébrale (pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou pour l'injection d'un calmant, par ex.)
  - il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin ;
  - prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes au niveau des intestins ou de la vessie après la fin de l'anesthésie, car des soins urgents sont nécessaires.

### Enfants et adolescents

L'utilisation de Xarelto n'est **pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans**. Les informations disponibles concernant son utilisation chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas suffisantes.

### Autres médicaments et Xarelto

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

#### - Si vous prenez

- certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau ;
- des comprimés de kétoconazole (utilisés pour traiter le syndrome de Cushing – lorsque le corps produit une quantité trop importante de cortisol)
- certains médicaments contre les infections bactériennes (clarithromycine, érythromycine, par ex.)
- certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.) ;
- d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, par ex.) ;
- des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.) ;
- de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]).

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

Si votre médecin pense que vous présentez un risque élevé de développer un ulcère de l'estomac ou de l'intestin, il peut également vous prescrire un traitement préventif contre les ulcères.

#### - Si vous prenez

- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)
- du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour la dépression
- de la rifampicine, un antibiotique

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

### Grossesse et allaitement

Ne prenez pas de Xarelto si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Xarelto. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin qui décidera de la conduite à tenir.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xarelto peut être à l'origine de sensations vertigineuses (effet indésirable fréquent) ou d'évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machine si vous êtes sujets à ces symptômes.

### Xarelto contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins d'a mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment prendre Xarelto**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### **Quelle quantité prendre**

- Pour prévenir la formation de caillots dans les veines suite à une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou  
La dose recommandée est d'un comprimé de 10 mg de Xarelto une fois par jour.
- Pour traiter les caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes et les caillots sanguins qui se sont formés dans les vaisseaux sanguins de vos poumons, et pour prévenir la réapparition des caillots sanguins  
Après au moins 6 mois de traitement contre les caillots sanguins, la dose recommandée est soit d'un comprimé de 10 mg une fois par jour, soit d'un comprimé de 20 mg une fois par jour. Votre médecin vous a prescrit 10 mg de Xarelto une fois par jour.

Avalez le comprimé, de préférence avec de l'eau.  
Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, discutez avec votre médecin des autres moyens de prendre Xarelto. Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant la prise.

Si nécessaire, votre médecin pourra aussi vous donner le comprimé de Xarelto écrasé en utilisant une sonde gastrique.

#### **À quel moment prendre Xarelto**

Prenez le comprimé chaque jour jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.  
Essayez de prendre les comprimés à heure fixe chaque jour afin de ne pas risquer de les oublier.  
Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devrez poursuivre le traitement.

Pour prévenir la formation de caillots dans les veines suite à une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou Prenez le premier comprimé 6 à 10 heures après votre opération.

Si vous avez bénéficié d'une intervention chirurgicale importante de la hanche, le traitement durera généralement 5 semaines.

Si vous avez bénéficié d'une intervention chirurgicale importante du genou, le traitement durera généralement 2 semaines.

#### **Si vous avez pris plus de Xarelto que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de comprimés de Xarelto. L'ingestion de trop de Xarelto augmente le risque de saignement.

#### **Si vous oubliez de prendre Xarelto**

Si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Prenez le comprimé suivant le lendemain, puis poursuivez normalement votre traitement en prenant un comprimé chaque jour.  
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Xarelto**

N'arrêtez pas de prendre Xarelto sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin car Xarelto prévient l'apparition de complications graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Xarelto peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments du même type (les antithrombotiques), Xarelto peut provoquer des saignements pouvant éventuellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être apparents.

##### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'un saignement**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants

- saignement abondant ou prolongé
- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexplicable, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine, qui peuvent être les signes d'un saignement.

Votre médecin pourra décider de surveiller plus étroitement votre santé ou de modifier votre traitement.

##### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'une réaction cutanée sévère**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez des réactions cutanées telles que:

- une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique). La fréquence de cet effet indésirable est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).
- une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies hématologiques et maladie systémique (syndrome DRESS). La fréquence de cet effet indésirable est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).

##### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe de réactions allergiques sévères:**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler; urticaire et difficultés respiratoires; chute brutale de la pression artérielle. Les fréquences de ces effets indésirables sont très rares (réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique; pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10 000) et peu fréquentes (Oedème de Quincke et oedème allergique; pouvant toucher 1 personne sur 100).

##### **Liste globale des effets indésirables éventuels**

**Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (règles) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- saignement suite à une intervention chirurgicale
- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- altération du fonctionnement des reins (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- fièvre
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (faiblesse, fatigue), mal de tête, sensations vertigineuses
- éruption cutanée, démangeaisons



- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

**Peu fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne
- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules qui permettent au sang de coaguler)
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang
- évanouissement
- malaise général
- accélération des battements cardiaques
- bouche sèche
- urticaire

**Rare** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- saignement dans un muscle
- cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie)
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- gonflement localisé
- accumulation de sang (hématome) dans l'aîne en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

**Fréquence indéterminée** (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une modification de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à un saignement)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Xarelto**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée ou flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Xarelto**

- La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient 10 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, hypromellose 2910, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. Voir rubrique 2 : « Xarelto contient du lactose et du sodium ».  
Pelliculage du comprimé : macrogol 3350, hypromellose 2910, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).

### **Comment se présente Xarelto et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Xarelto 10 mg sont ronds, biconvexes, de couleur rouge clair, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre « 10 » et un triangle.

Ils sont fournis

- dans des plaquettes thermoformées par boîtes de 5, 10, 14, 28, 30 ou 98 comprimés pelliculés ou
- dans des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé ou
- dans un conditionnement multiple comprenant 10 boîtes contenant chacune 10 x 1 comprimé pelliculé ou
- dans des flacons contenant 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

### **Fabricant**

Le fabricant peut être identifié par le numéro de lot imprimé sur le rabat latéral de la boîte et sur chaque plaquette thermoformée ou flacon

- Si la première et la seconde lettre sont BX, le fabricant est  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne
- Si la première et la seconde lettre sont IT, le fabricant est  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italie
- Si la première et la seconde lettre sont BT, le fabricant est  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o  
Tel : + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d.o.o.  
Tel:+386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**  
Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> .

## NOTICE : Information de l'utilisateur

### **Xarelto 15 mg comprimé pelliculé** **Xarelto 20 mg comprimé pelliculé** rivaroxaban

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto
3. Comment prendre Xarelto
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xarelto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé**

Xarelto contient une substance active appelée rivaroxaban et est utilisé chez l'adulte pour

- prévenir la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins de votre cerveau (Accident Vasculaire Cérébral ou AVC) et dans les autres vaisseaux sanguins de votre corps si vous souffrez d'une irrégularité du rythme cardiaque appelée fibrillation atriale non valvulaire.
- traiter les caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) et dans les vaisseaux sanguins de vos poumons (embolie pulmonaire), et prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos jambes et/ou de vos poumons.

Xarelto appartient à une classe de médicaments appelés antithrombotiques. Il agit en bloquant un facteur de la coagulation sanguine (le facteur Xa), réduisant ainsi la tendance du sang à former des caillots.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto**

##### **Ne prenez jamais Xarelto**

- si vous êtes allergique au rivaroxaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6 de cette notice)
- si vous êtes sujet à des saignements excessifs
- si vous avez une maladie ou une prédisposition au niveau d'un organe qui augmente les risques de saignements importants (par exemple un ulcère de l'estomac, une blessure ou un saignement dans le cerveau, une intervention chirurgicale récente du cerveau ou des yeux)
- si vous prenez déjà des médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), sauf lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si

vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte

- si vous présentez une maladie du foie augmentant les risques de saignement
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Si vous êtes dans l'une de ces situations, **ne prenez pas Xarelto et prévenez votre médecin.**

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Xarelto.

### **Faites attention avec Xarelto**

- si vous présentez un risque accru de saignement, ce qui pourrait être le cas dans les situations suivantes
  - insuffisance rénale sévère, car l'état de votre fonction rénale peut avoir une influence sur la quantité de médicament pouvant agir dans votre corps
  - si vous prenez d'autres médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte (voir rubrique « Autres médicaments et Xarelto »)
  - troubles hémorragiques
  - pression artérielle très élevée, non contrôlée par un traitement médicamenteux
  - maladie de l'estomac ou de l'intestin susceptible d'entraîner un saignement, par ex. inflammation des intestins ou de l'estomac, ou inflammation de l'œsophage par ex. due à un reflux gastro-oesophagien (remontées acides de l'estomac vers l'œsophage)
  - anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
  - maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie) ou antécédents de saignement dans les poumons.
- si vous avez une valve cardiaque artificielle
- si votre médecin considère que votre pression artérielle est instable ou si un autre traitement ou une intervention chirurgicale pour enlever le caillot sanguin de vos poumons est prévu

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par ce médicament et s'il est nécessaire de vous surveiller étroitement.

### **Si vous devez bénéficier d'une intervention chirurgicale**

- il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'opération.
- Si l'intervention chirurgicale implique l'utilisation d'un cathéter ou une injection dans votre colonne vertébrale (pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou pour l'injection d'un calmant, par ex.)
  - il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'injection ou le retrait du cathéter
  - prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes au niveau des intestins ou de la vessie après la fin de l'anesthésie car des soins urgents sont nécessaires.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Xarelto **n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.** Les informations disponibles concernant son utilisation chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas suffisantes.

### **Autres médicaments et Xarelto**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

- **Si vous prenez**
  - certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau
  - des comprimés de kétoconazole (utilisés pour traiter le syndrome de Cushing – lorsque le corps produit une quantité trop importante de cortisol)
  - certains médicaments contre les infections bactériennes (clarithromycine, érythromycine, par ex.)
  - certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.)
  - d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, par ex.)
  - des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.)
  - de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque
  - certains médicaments utilisés pour traiter la dépression (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]).

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

Si votre médecin pense que vous présentez un risque élevé de développer un ulcère de l'estomac ou de l'intestin, il peut également vous prescrire un traitement préventif contre les ulcères.

- **Si vous prenez**
  - certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)
  - du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour la dépression
  - de la rifampicine, un antibiotique

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas de Xarelto si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Xarelto. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin qui décidera de la conduite à tenir.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Xarelto peut être à l'origine de sensations vertigineuses (effet indésirable fréquent) ou d'évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machine si vous êtes sujets à ces symptômes.

### **Xarelto contient du lactose et du sodium**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Xarelto**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Xarelto doit être pris au cours des repas.

Avalez le(s) comprimé(s), de préférence avec de l'eau.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, discutez avec votre médecin des autres moyens de prendre Xarelto. Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant la prise. L'ingestion de ce mélange doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Si nécessaire, votre médecin pourra aussi vous donner le comprimé de Xarelto écrasé en utilisant une sonde gastrique.

### **Quelle quantité prendre**

- Pour prévenir la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins du cerveau (Accident Vasculaire Cérébral - AVC) et les autres vaisseaux sanguins de votre corps  
La dose recommandée est d'un comprimé de 20 mg de Xarelto par jour.  
Si vous avez des problèmes rénaux, la dose peut être réduite à un comprimé de 15 mg de Xarelto par jour.

Si vous avez besoin d'une intervention pour traiter les vaisseaux sanguins obstrués au niveau de votre cœur (appelée intervention coronaire percutanée - ICP avec la pose d'un stent), il existe des données limitées sur la réduction de la dose à un comprimé de Xarelto 15 mg une fois par jour (ou à un comprimé de Xarelto 10 mg une fois par jour dans le cas où vos reins ne fonctionnent pas correctement) en association avec un médicament antiplaquettaire tel que le clopidogrel.

- Pour traiter les caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes et les caillots sanguins qui se sont formés dans les vaisseaux sanguins de vos poumons, et pour prévenir la réapparition des caillots sanguins  
La dose recommandée est d'un comprimé de 15 mg de Xarelto deux fois par jour pendant les 3 premières semaines. Après ces 3 premières semaines de traitement, la dose recommandée est d'un comprimé de 20 mg de Xarelto par jour.  
Après au moins 6 mois de traitement contre les caillots sanguins, votre médecin pourra décider de vous faire poursuivre le traitement avec soit un comprimé de 10 mg une fois par jour, soit un comprimé de 20 mg une fois par jour.  
Si vous avez des problèmes rénaux et que vous prenez un comprimé de 20 mg de Xarelto par jour, votre médecin peut décider de réduire la dose après 3 semaines de traitement à un comprimé de 15 mg de Xarelto par jour si le risque de saignement est plus important que celui d'avoir un autre caillot sanguin.

### **À quel moment prendre Xarelto**

Prenez le(s) comprimé(s) chaque jour jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.  
Essayez de prendre le(s) comprimé(s) à heure fixe chaque jour pour ne pas risquer de les oublier.  
Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devrez poursuivre le traitement.

Pour prévenir la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins du cerveau (AVC) et les autres vaisseaux sanguins de votre corps  
Si votre rythme cardiaque doit être ramené à la normale à l'aide d'une intervention appelée cardioversion, prenez Xarelto à l'heure indiquée par votre médecin.

### **Si vous avez pris plus de Xarelto que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de comprimés de Xarelto. L'ingestion de trop de Xarelto augmente le risque de saignement.

### **Si vous oubliez de prendre Xarelto**

- Si vous prenez un comprimé de 20 mg ou un comprimé de 15 mg une fois par jour et si vous avez oublié de prendre ce comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Ne prenez pas plus d'un comprimé le même jour pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez le comprimé suivant le lendemain, puis poursuivez normalement votre traitement en prenant un comprimé chaque jour.
- Si vous prenez un comprimé de 15 mg deux fois par jour et si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Ne prenez pas plus de deux comprimés de 15 mg le même jour. Si vous avez oublié de prendre un comprimé, vous pouvez prendre deux comprimés de 15 mg simultanément pour atteindre la dose totale de deux comprimés (30 mg) par jour. Dès le lendemain, recommencez à prendre un comprimé de 15 mg deux fois par jour.



### **Si vous arrêtez de prendre Xarelto**

N'arrêtez pas de prendre Xarelto sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin car Xarelto traite et prévient des maladies graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, Xarelto peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments du même type (les antithrombotiques), Xarelto peut provoquer des saignements pouvant éventuellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être apparents.

### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'un saignement**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants

- saignement abondant ou prolongé,
- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexplicable, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine, qui peuvent être les signes d'un saignement.

Votre médecin pourra décider de surveiller plus étroitement votre santé ou de modifier votre traitement.

### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'une réaction cutanée sévère**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez des réactions cutanées telles que :

- une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique). La fréquence de cet effet indésirable est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).
- une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies hématologiques et maladie systémique (syndrome DRESS). La fréquence de cet effet indésirable est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).

### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe de réactions allergiques sévères:**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler; urticaire et difficultés respiratoires; chute brutale de la pression artérielle. Les fréquences de ces effets indésirables sont très rares (réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique; pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10 000) et peu fréquentes (Oedème de Quincke et oedème allergique; pouvant toucher 1 personne sur 100).

## **Liste globale des effets indésirables éventuels**

**Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (règles) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- saignement suite à une intervention chirurgicale
- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale

- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- altération du fonctionnement des reins (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- fièvre
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (fatigue, faiblesse), mal de tête, sensations vertigineuses
- éruption cutanée, démangeaisons
- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

**Peu fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne
- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules qui permettent au sang de coaguler)
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang
- évanouissement
- malaise général
- accélération des battements cardiaques
- bouche sèche
- urticaire

**Rare** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- saignement dans un muscle
- cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie)
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- gonflement localisé
- accumulation de sang (hématome) dans l'aîne en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

**Fréquence indéterminée** (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une modification de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à un saignement)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Xarelto

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée ou flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Xarelto

- La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient 15 mg ou 20 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, hypromellose 2910, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. Voir rubrique 2 : « Xarelto contient du lactose et du sodium ».  
Pelliculage du comprimé : macrogol 3350, hypromellose 2910, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).

### Comment se présente Xarelto et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Xarelto 15 mg sont ronds, de couleur rouge, biconvexes, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre « 15 » et un triangle.

Ils sont fournis

- dans des plaquettes thermoformées par boîtes de 10, 14, 28, 42 ou 98 comprimés pelliculés ou
- dans des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé ou
- dans un conditionnement multiple comprenant 10 boîtes contenant chacune 10 x 1 comprimé pelliculé ou
- dans des flacons de 100 comprimés pelliculés.

Les comprimés pelliculés de Xarelto 20 mg sont ronds, de couleur brun-rouge, biconvexes, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre « 20 » et un triangle.

Ils sont fournis

- dans des plaquettes thermoformées par boîtes de 10, 14, 28 ou 98 comprimés pelliculés ou
- dans des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé ou
- dans un conditionnement multiple comprenant 10 boîtes contenant chacune 10 x 1 comprimé pelliculé ou
- dans des flacons de 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

## **Fabricant**

Le fabricant peut être identifié par le numéro de lot imprimé sur le rabat latéral de la boîte et sur chaque plaquette thermoformée ou flacon

- Si la première et la seconde lettre sont BX, le fabricant est  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne
- Si la première et la seconde lettre sont IT, le fabricant est  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italie
- Si la première et la seconde lettre sont BT, le fabricant est  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o  
Tel : + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom**  
Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> .

## NOTICE : Information de l'utilisateur

**Xarelto 15 mg comprimés pelliculés**  
**Xarelto 20 mg comprimés pelliculés**

**Kit d'initiation de traitement**  
rivaroxaban

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto
3. Comment prendre Xarelto
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xarelto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé

Xarelto contient une substance active appelée rivaroxaban et est utilisé chez l'adulte pour

- traiter les caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) et dans les vaisseaux sanguins de vos poumons (embolie pulmonaire), et prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos jambes et/ou de vos poumons.

Xarelto appartient à une classe de médicaments appelés antithrombotiques. Il agit en bloquant un facteur de la coagulation sanguine (le facteur Xa), réduisant ainsi la tendance du sang à former des caillots.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto

#### Ne prenez jamais Xarelto

- si vous êtes allergique au rivaroxaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6 de cette notice)
- si vous êtes sujet à des saignements excessifs
- si vous avez une maladie ou une prédisposition au niveau d'un organe qui augmente les risques de saignements importants (par exemple un ulcère de l'estomac, une blessure ou un saignement dans le cerveau, une intervention chirurgicale récente du cerveau ou des yeux)
- si vous prenez déjà des médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), sauf lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour

- la maintenir ouverte
- si vous présentez une maladie du foie augmentant les risques de saignement
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Si vous êtes dans l'une de ces situations, **ne prenez pas Xarelto et prévenez votre médecin.**

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Xarelto.

### **Faites attention avec Xarelto**

- si vous présentez un risque accru de saignement, ce qui pourrait être le cas dans les situations suivantes
  - insuffisance rénale sévère, car l'état de votre fonction rénale peut avoir une influence sur la quantité de médicament pouvant agir dans votre corps
  - si vous prenez d'autres médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte (voir rubrique « Autres médicaments et Xarelto »)
  - troubles hémorragiques
  - pression artérielle très élevée, non contrôlée par un traitement médicamenteux
  - maladie de l'estomac ou de l'intestin susceptible d'entraîner un saignement, par ex. inflammation des intestins ou de l'estomac, ou inflammation de l'œsophage par ex. due à un reflux gastro-oesophagien (remontées acides de l'estomac vers l'œsophage)
  - anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
  - maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie) ou antécédents de saignement dans les poumons.
- si vous avez une valve cardiaque artificielle
- si votre médecin considère que votre pression artérielle est instable ou si un autre traitement ou une intervention chirurgicale pour enlever le caillot sanguin de vos poumons est prévu

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par ce médicament et s'il est nécessaire de vous surveiller étroitement.

### **Si vous devez bénéficier d'une intervention chirurgicale**

- il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'opération.
- Si l'intervention chirurgicale implique l'utilisation d'un cathéter ou une injection dans votre colonne vertébrale (pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou pour l'injection d'un calmant, par ex.)
  - il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'injection ou le retrait du cathéter
  - prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes au niveau des intestins ou de la vessie après la fin de l'anesthésie car des soins urgents sont nécessaires.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Xarelto **n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.** Les informations disponibles concernant son utilisation chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas suffisantes.

### **Autres médicaments et Xarelto**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.



- **Si vous prenez**
  - certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau
  - des comprimés de kétoconazole (utilisés pour traiter le syndrome de Cushing – lorsque le corps produit une quantité trop importante de cortisol)
  - certains médicaments contre les infections bactériennes (clarithromycine, érythromycine, par ex.)
  - certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.)
  - d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, par ex.)
  - des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.)
  - de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque
  - certains médicaments utilisés pour traiter la dépression (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]).

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

Si votre médecin pense que vous présentez un risque élevé de développer un ulcère de l'estomac ou de l'intestin, il peut également vous prescrire un traitement préventif contre les ulcères.

- **Si vous prenez**
  - certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)
  - du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour la dépression
  - de la rifampicine, un antibiotique

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas de Xarelto si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Xarelto. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin qui décidera de la conduite à tenir.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Xarelto peut être à l'origine de sensations vertigineuses (effet indésirable fréquent) ou d'évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machine si vous êtes sujets à ces symptômes.

### **Xarelto contient du lactose et du sodium**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23mg) par comprimé, c.-à-d. essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Xarelto**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Xarelto doit être pris au cours des repas.

Avalez le(s) comprimé(s), de préférence avec de l'eau.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, discutez avec votre médecin des autres moyens de prendre Xarelto. Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant la prise. L'ingestion de ce mélange doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Si nécessaire, votre médecin pourra aussi vous donner le comprimé de Xarelto écrasé en utilisant une sonde gastrique.

### **Quelle quantité prendre**

La dose recommandée est d'un comprimé de 15 mg de Xarelto deux fois par jour pendant les 3 premières semaines. Après ces 3 premières semaines de traitement, la dose recommandée est d'un comprimé de 20 mg de Xarelto une fois par jour.

Ce kit d'initiation de traitement par Xarelto 15 mg et 20 mg est uniquement destiné aux 4 premières semaines de traitement.

Une fois le kit terminé, poursuivre le traitement avec Xarelto 20 mg une fois par jour comme indiqué par votre médecin.

Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin peut décider de réduire la dose après 3 semaines de traitement à un comprimé de 15 mg de Xarelto par jour si le risque de saignement est plus important que celui d'avoir un autre caillot sanguin.

### **À quel moment prendre Xarelto**

Prenez le(s) comprimé(s) chaque jour jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

Essayez de prendre le(s) comprimé(s) à heure fixe chaque jour pour ne pas risquer de les oublier.

Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devrez poursuivre le traitement.

### **Si vous avez pris plus de Xarelto que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de comprimés de Xarelto. L'ingestion de trop de Xarelto augmente le risque de saignement.

### **Si vous oubliez de prendre Xarelto**

- Si vous prenez un comprimé de 15 mg deux fois par jour et si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Ne prenez pas plus de deux comprimés de 15 mg le même jour. Si vous avez oublié de prendre un comprimé, vous pouvez prendre deux comprimés de 15 mg simultanément pour atteindre la dose totale de deux comprimés (30 mg) par jour. Dès le lendemain, recommencez à prendre un comprimé de 15 mg deux fois par jour.
- Si vous prenez un comprimé de 20 mg une fois par jour et si vous avez oublié de prendre ce comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Ne prenez pas plus d'un comprimé le même jour pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez le comprimé suivant le lendemain, puis poursuivez normalement votre traitement en prenant un comprimé chaque jour.

### **Si vous arrêtez de prendre Xarelto**

N'arrêtez pas de prendre Xarelto sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin car Xarelto traite et prévient des maladies graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, Xarelto peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments du même type (les antithrombotiques), Xarelto peut provoquer des saignements pouvant éventuellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être apparents.

### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'un saignement**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants

- saignement abondant ou prolongé,
- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexplicable, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine, qui peuvent être les signes d'un saignement.

Votre médecin pourra décider de surveiller plus étroitement votre santé ou de modifier votre traitement.

### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'une réaction cutanée sévère**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez des réactions cutanées telles que

- une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique). La fréquence de cet effet indésirable est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).
- une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies hématologiques et maladie systémique (syndrome DRESS). La fréquence de cet effet indésirable est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).

### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe de réactions allergiques sévères**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler; urticaire et difficultés respiratoires; chute brutale de la pression artérielle. Les fréquences de ces effets indésirables sont très rares (réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique; pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10 000) et peu fréquentes (Oedème de Quincke et oedème allergique; pouvant toucher 1 personne sur 100).

### **Liste globale des effets indésirables éventuels**

**Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (règles) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- saignement suite à une intervention chirurgicale
- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- altération du fonctionnement des reins (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- fièvre
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (fatigue, faiblesse), mal de tête, sensations vertigineuses
- éruption cutanée, démangeaisons
- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

**Peu fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne
- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules qui permettent au sang de coaguler)
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang

- évanouissement
- malaise général
- accélération des battements cardiaques
- bouche sèche
- urticaire

**Rare** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- saignement dans un muscle
- cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie)
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- gonflement localisé
- accumulation de sang (hématome) dans l'aîne en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

**Fréquence indéterminée** (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une modification de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à un saignement)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Xarelto**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée ou flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Xarelto**

- La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient soit 15 mg, soit 20 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, hypromellose 2910, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium. Voir rubrique 2 : « Xarelto contient du lactose et du sodium ».  
Pelliculage du comprimé : macrogol 3350, hypromellose 2910, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).

### **Comment se présente Xarelto et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Xarelto 15 mg sont ronds, de couleur rouge, biconvexes, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre « 15 » et un triangle.

Les comprimés pelliculés de Xarelto 20 mg sont ronds, de couleur brun-rouge, biconvexes, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre « 20 » et un triangle.

Kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement: chaque kit de 49 comprimés pelliculés pour les 4 premières semaines de traitement contient:

42 comprimés pelliculés de rivaroxaban 15 mg et 7 comprimés pelliculés de rivaroxaban 20 mg dans un étui portefeuille.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

### **Fabricant**

Le fabricant peut être identifié par le numéro de lot imprimé sur le rabat latéral de la boîte et sur chaque plaquette thermoformée ou flacon

- Si la première et la seconde lettre sont BX, le fabricant est  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne
- Si la première et la seconde lettre sont IT, le fabricant est  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italie
- Si la première et la seconde lettre sont BT, le fabricant est  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o  
Tel : + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**  
Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> .

**ANNEX IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION  
DES TERMES DE LA/DES AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ**



## **Conclusions scientifiques**

Compte-tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au PSUR du rivaroxaban, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

D'après le signalement spontané d'un certain nombre de cas d'insuffisance rénale non associée à des saignements, d'après les données présentées par le titulaire de l'autorisation de mise en marché issues de l'ensemble du programme de développement clinique et montrant des incidences similaires entre le rivaroxaban et les groupes comparateurs, la note de bas de page actuelle figurant à la section 4.8 du RCP « A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou » relative à l'effet indésirable « insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique) » doit être supprimée pour refléter de façon adéquate les données actuelles.

De plus, trois cas d' « erreur médicamenteuse » ont été signalés pour lesquels le rivaroxaban 15 mg (dosage qui doit être pris avec de la nourriture) a été pris l'estomac vide. Dans les trois cas, le patient a présenté un événement thromboembolique (dont l'un a abouti à une issue fatale) et le déclarant a mentionné qu'il considérait que l'événement était peut-être dû au fait que le patient n'avait pas pris Xarelto avec de la nourriture (ou qu'il ne savait pas qu'il devait prendre Xarelto avec de la nourriture). En conséquence, la section 3 "Comment prendre Xarelto" de la notice doit être mise à jour de manière à ce que la mention "Vous devez prendre Xarelto avec un repas" soit placée avant la mention "Avalez le ou les comprimés de préférence avec de l'eau" et le texte doit être modifié pour souligner l'importance de cette instruction.

Par conséquent, compte tenu des données présentées dans le PSUR révisé, le PRAC a estimé qu'il était justifié d'apporter des modifications à l'information sur le produit des médicaments contenant du rivaroxaban.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques du PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques concernant le rivaroxaban, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant du rivaroxaban reste inchangé, sous réserve des modifications proposées de l'information sur le produit.

Le CHMP recommande la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché.