

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 2,5 mg comprimés pelliculés

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 athérombotiques 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 athérombotiques 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.

Chez les patients ayant bénéficié d'une procédure de revascularisation réussie (chirurgicale ou endovasculaire, procédures hybrides incluses) d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique, le traitement ne doit pas être instauré avant que l'hémostase soit obtenue (voir rubrique 5.1).

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.

- SCA, MC/MAP

Administration concomitante avec un traitement antiplaquettaire

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 une bithérapie antiplaquettaire ont été étudiées chez des patients :

- ayant récemment présenté un SCA, en association avec l'ASS plus clopidogrel/ticlopidine (voir rubrique 4.1), et
- ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique, en association avec l'AAS et, s'il y a lieu, avec du clopidogrel sur une courte durée (voir rubriques 4.4 et 5.1)

Oubli d'une dose

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

Arrêtez Xarelto et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral 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 des comprimés de Xarelto 2,5 mg n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation des comprimés de Xarelto 2.5 mg 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).

Ecrasement des comprimés

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 à de la compote de pommes, juste avant administration par voie orale.

Le comprimé écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique (voir rubriques 5.2 et 6.6).

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, anévrysmes 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 deux fois par jour ont été évaluées en association avec les agents antiplaquetitaires, l'AAS seul ou l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine. Chez les patients à haut risque d'événements ischémiques présentant une MC/MAP, l'efficacité et la sécurité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour ont été évaluées en association avec l'AAS.

Chez les patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique, l'efficacité et la sécurité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour ont été évaluées en association avec l'agent antiplaquettaire AAS seul ou avec l'AAS plus clopidogrel utilisé sur une courte durée. Si elle est nécessaire, la bithérapie antiplaquettaire avec le clopidogrel doit être de courte durée ; une bithérapie antiplaquettaire de longue durée doit être évitée (voir rubrique 5.1).

Ce traitement en association avec d'autres agents antiplaquetitaires, comme le prasugrel ou le ticagrelor, n'a pas été étudié et n'est donc pas recommandé.

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 (voir rubrique 4.9).

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 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 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 rubriques 4.5 et 5.1).

Les patients traités par Xarelto et des agents antiplaquettaires 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 ≥ 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.
- chez les patients présentant une MC avec insuffisance cardiaque symptomatique sévère. Les données de l'étude indiquent que ces patients pourraient tirer moins de bénéfice avec un traitement par rivaroxaban (voir rubrique 5.1).

Patients atteints de cancer

Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignements et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être évalué par

rapport au risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer actif, en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant le traitement par le rivaroxaban.

Chez les patients atteints de néoplasmes malins à haut risque de saignements, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients porteurs de valves artificielles

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé dans le cadre d'une thromboprophylaxie chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT). 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 un syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) incluant le rivaroxaban ne sont pas recommandés chez les patients présentant des antécédents de thrombose chez lesquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients positifs aux trois tests antiphospholipides (anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux plus élevés de récurrences d'événements thrombotiques que ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

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).

Les patients ayant récemment bénéficié de procédures de revascularisation d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique présentant également des antécédents d'AVC ou d'AIT n'ont pas été étudiés. Le traitement par Xarelto 2,5 mg doit être évité chez ces patients recevant une bithérapie antiplaquettaire.

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 des agents antiplaquetitaires dans ces situations. Les anti-agrégants plaquetitaires doivent être arrêtés comme préconisé dans les résumés des caractéristiques du produit de ces médicaments.

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.

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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée 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 pivots de phase III (voir Tableau 1).

Au total, 69 608 patients adultes inclus dans 19 études de phase III et 488 patients pédiatriques inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III ont été exposés au rivaroxaban.

Tableau 1 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III menées chez des patients adultes et pédiatriques

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des événements thromboemboliques veineux (EDEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des EDEV 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 Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des EDEV et prévention des récurrences sous forme d'EDEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 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
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

** Dans l'étude VOYAGER PAD

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 chez des patients adultes et pédiatriques

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
Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % 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**
	8,38 pour 100 patient-années [#]	0,74 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

*** Une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

Dans l'étude VOYAGER PAD

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto dans la population adulte et pédiatrique 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 adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études pédiatriques de phase II et deux études pédiatriques de phase III

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) ^A Thrombopénie			
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique Oedème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie à éosinophiles	
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A	Sécheresse buccale			
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines ^A , élévation des γ -GT ^A	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
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	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités ^A	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie ^B), 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 Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Oedème localisé ^A		
Investigations				
	Élévation de la LDH ^A , de la lipase ^A , de l'amylase ^A			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante ^A		Pseudoanévrisme vasculaire ^C		

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 suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)

* Une approche sélective prédéfinie du recueil des événements indésirables a été utilisée dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable médicamenteux n'a été identifié à la suite de l'analyse de ces études.

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, ou une néphropathie liée aux anticoagulants 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 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). 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.

Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha). 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 soit d'un agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. 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 du rivaroxaban 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 : du rivaroxaban 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 thiényopyridine (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 thiényopyridine 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 rivaroxaban 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 thiéno-pyridine (clopidogrel ou ticlopidine) est recommandé pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un SCA avec élévation des biomarqueurs cardiaques.

Le rivaroxaban 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 le rivaroxaban 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 le rivaroxaban 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 ^{a)}	
Posologie	Rivaroxaban 2,5 mg, deux fois par jour, N = 5114 n (%) Hazard Ratio (HR) (IC à 95%) valeur de p^{b)}	Placebo N = 5113 n (%)
Décès d'origine cardiovasculaire, IDM ou AVC	313 (6,1%) 0,84 (0,72-0,97) $p = 0,020^*$	376 (7,4%)
Décès toutes causes confondues, IDM ou AVC	320 (6,3%) 0,83 (0,72-0,97) $p = 0,016^*$	386 (7,5%)
Décès d'origine cardiovasculaire	94 (1,8%) 0,66 (0,51-0,86) $p = 0,002^{**}$	143 (2,8%)
Décès toutes causes confondues	103 (2,0%) 0,68 (0,53-0,87) $p = 0,002^{**}$	153 (3,0%)
IDM	205 (4,0%) 0,90 (0,75-1,09) $p = 0,270$	229 (4,5%)
AVC	46 (0,9%) 1,13 (0,74-1,73) $p = 0,562$	41 (0,8%)
Thrombose intra-stent	61 (1,2%) 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 ^{a)}	
Posologie	Rivaroxaban 2,5 mg, deux fois par jour, N = 3114 n (%) HR (IC à 95%) valeur de <i>p</i> ^{b)}	Placebo N = 3096 n (%)
Décès d'origine cardiovasculaire, IDM ou AVC	153 (4,9%) 0,94 (0,75-1,17) <i>p</i> = 0,572	165 (5,3%)
Décès d'origine cardiovasculaire	24 (0,8%) 0,54 (0,33-0,89) <i>p</i> = 0,013**	45 (1,5%)
Décès toutes causes	31 (1,0%) 0,64 (0,41-1,01) <i>p</i> = 0,053	49 (1,6%)
IDM	115 (3,7%) 1,03 (0,79 - 1,33) <i>p</i> = 0,829	113 (3,6%)
Accident vasculaire cérébral	27 (0,9%) 1,30 (0,74 - 2,31) <i>p</i> = 0,360	21 (0,7%)
Thrombose intra-stent	47 (1,5%) 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

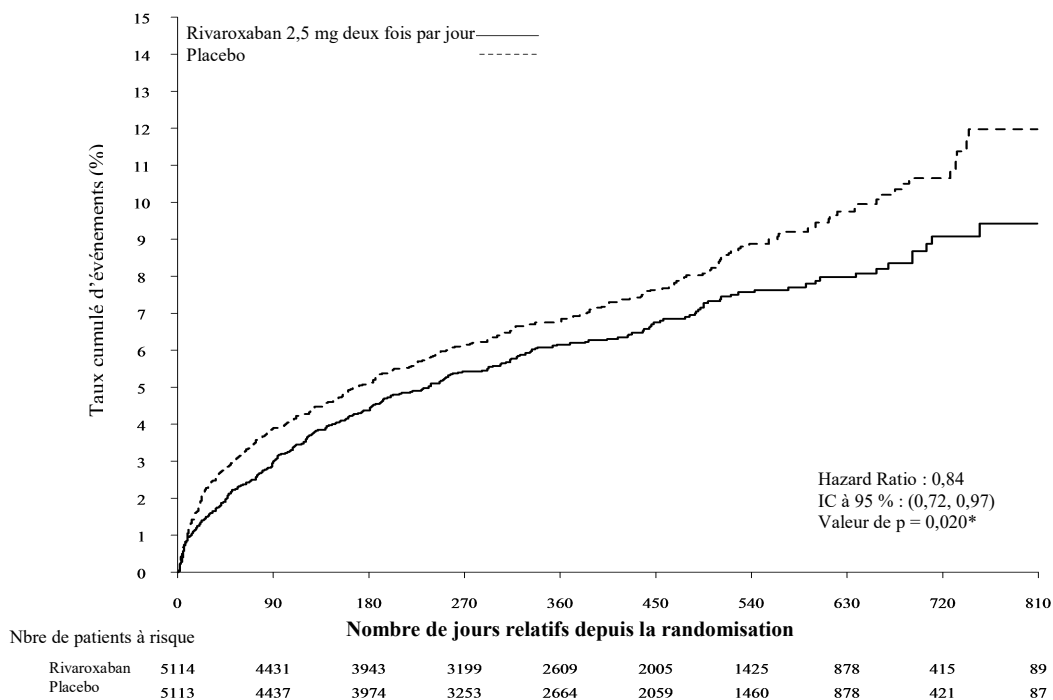
Population de l'étude	Patients ayant présenté récemment un SCA ^{a)}	
	Rivaroxaban 2,5 mg, deux fois par jour, N = 5115 n (%) HR (IC à 95%) valeur de <i>p</i> ^{b)}	Placebo N = 5125 n (%)
Événement hémorragique majeur TIMI non associé à un pontage aorto-coronarien*	65 (1,3%) 3,46 (2,08-5,77) <i>p</i>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

Le rivaroxaban 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 du rivaroxaban 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 du rivaroxaban 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 ≥ 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 ≥ 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%).

Chez les patients ne nécessitant pas d'un inhibiteur de la pompe à protons sur le plan clinique, l'utilisation du pantoprazole 40 mg une fois par jour en association au médicament antithrombotique à l'étude n'a pas montré de bénéfice pour la prévention des événements gastro-intestinaux hauts (c.-à-d. hémorragie gastro-intestinale haute, ulcération gastro-intestinale haute ou obstruction ou perforation gastro-intestinale haute) ; le taux d'incidence des événements gastro-intestinaux hauts était de 0,39/100 années-patients dans le groupe pantoprazole 40 mg une fois par jour et 0,44/100 années-patients dans le groupe placebo une fois par jour.

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

Population de l'étude	Patients présentant une MC/MAP ^{a)}					
Posologie	Rivaroxaban 2.5 mg 2x/j en association avec de l'AAS 100 mg 1x/j N=9152		AAS 100 mg 1x/j. N=9126			
	Patients avec événements	KM %	Patients avec événements	KM %	HR (IC à 95%)	Valeur de p ^{b)}
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 ^{a)}		
Posologie	Rivaroxaban 2.5 mg 2x/j en association avec de l'AAS 100 mg 1x/j, N=9152 n (Risque cum. %)	AAS 100 mg 1x/j N=9126 n (Risque cum. %)	Hazard Ratio (IC à 95%) Valeur de p ^{b)}
<u>Hémorragies majeures selon la classification modifiée de l'ISTH</u>	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Événement hémorragique fatal	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Hémorragie symptomatique affectant un organe critique (non fatale)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) 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) 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) p < 0,00001

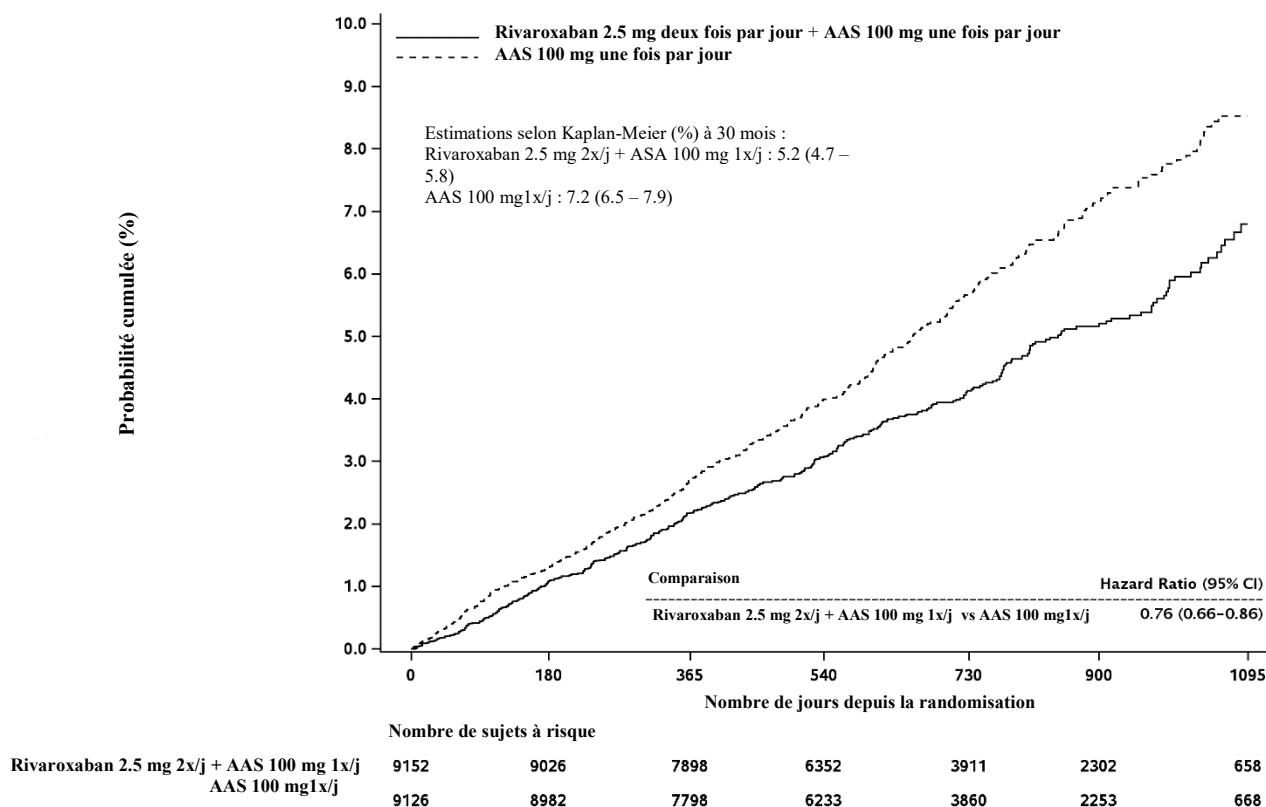
Population de l'étude	Patients présentant une MC/MAP ^{a)}		
Posologie	Rivaroxaban 2.5 mg 2x/j en association avec de l'AAS 100 mg 1x/j, N=9152 n (Risque cum. %)	AAS 100 mg 1x/j N=9126 n (Risque cum. %)	Hazard Ratio (IC à 95%) Valeur de p ^{b)}
- Avec séjour d'une nuit	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46)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

Patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation du membre inférieur suite à une MAP symptomatique

Lors de l'étude pivot en double aveugle de phase III **VOYAGER PAD**, 6 564 patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation réussie (chirurgicale ou endovasculaire, procédures hybrides incluses) d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique ont été randomisés selon un rapport de 1/1 dans l'un des deux groupes de traitement antithrombotique : rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS 100 mg une fois par jour, ou AAS 100 mg une fois par jour. Les patients étaient autorisés à recevoir en complément une dose standard de clopidogrel une fois par jour pendant 6 mois au maximum. L'objectif de l'étude était de démontrer l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban en association avec l'AAS pour la prévention de l'infarctus du myocarde, des accidents vasculaire cérébraux ischémiques, des décès d'origine CV, de l'ischémie aiguë d'un membre ou des amputations majeures d'étiologie vasculaire chez les patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation réussie d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique. Les patients âgés de ≥ 50 ans présentant une MAP athéroscléreuse symptomatique modérée à sévère bien établie d'un membre inférieur, avec signes cliniques (à savoir, limitations fonctionnelles), anatomiques (à savoir, signes de MAP en aval de l'artère iliaque externe visibles à l'imagerie) et hémodynamiques (indice de pression systolique cheville-bras [ABI] $\leq 0,80$ ou indice de pression systolique orteil-bras [TBI] $\leq 0,60$ pour les patients sans antécédents de revascularisation d'un membre, ou ABI $\leq 0,85$ ou TBI $\leq 0,65$ pour les patients ayant des antécédents de revascularisation d'un membre) ont été inclus. Les patients nécessitant une bithérapie antiplaquettaire > 6 mois, tout traitement antiplaquettaire supplémentaire autre que l'AAS et le clopidogrel ou un traitement par anticoagulant oral, ainsi que les patients présentant des antécédents d'hémorragie intracrânienne, d'AVC ou d'AIT, et les patients présentant un DFGe < 15 mL/min ont été exclus.

La durée moyenne de suivi était de 24 mois et la durée maximale, de 4,1 ans. L'âge moyen des patients inclus était de 67 ans, et 17 % des patients de cette population étaient âgés de > 75 ans. Le temps médian entre la procédure de revascularisation de référence et le début du traitement à l'étude était de 5 jours dans la population globale (6 jours après une procédure de revascularisation chirurgicale et 4 jours après une procédure de revascularisation endovasculaire, procédures hybrides incluses). Dans l'ensemble, 53,0 % des patients ont reçu un traitement de fond par clopidogrel de courte durée, avec une durée médiane de 31 jours. Conformément au protocole de l'étude, le traitement à l'étude pouvait être instauré dès que possible, mais au plus tard 10 jours après une procédure de revascularisation réussie remplissant les critères de l'étude et une fois que l'hémostase avait été obtenue.

Le traitement par rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS 100 mg une fois par jour était supérieur en termes de réduction du critère composite principal incluant infarctus du myocarde, accidents vasculaire cérébraux ischémiques, décès d'origine CV, ischémies aiguës d'un membre ou amputations majeures d'étiologie vasculaire par rapport à l'AAS seul (voir Tableau 9). Le critère principal de sécurité, à savoir les événements hémorragiques majeurs selon la définition TIMI, a montré une augmentation chez les patients traités par rivaroxaban et AAS, sans augmentation des hémorragies fatales ou intracrâniennes (voir Tableau 10).

Les critères secondaires d'efficacité ont été testés par ordre hiérarchique prédéfini (voir Tableau 9).

Tableau 9 : Données d'efficacité de l'étude de phase III VOYAGER PAD

Population de l'étude	Patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation du membre inférieur suite à une MAP symptomatique ^{a)}		
Posologie	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/j en association avec de l'AAS 100 mg 1x/j N = 3 286 n (risque cum. %) ^{c)}	AAS 100 mg 1x/j N = 3 278 n (risque cum. %) ^{c)}	Hazard Ratio (IC à 95 %)^{d)}
Critère d'efficacité principal^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76 ; 0,96) p = 0,0043^{e)}*
- IDM	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70 ; 1,12)
- Accident vasculaire cérébral ischémique	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63 ; 1,19)
- Décès d'origine CV	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93 ; 1,40)
- Ischémie aiguë d'un membre ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55 ; 0,82)
- Amputation majeure d'étiologie vasculaire	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68 ; 1,16)
Critère secondaire d'efficacité			
Revascularisation du membre de référence non planifiée pour récurrence de l'ischémie du membre	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79 ; 0,99) p = 0,0140 ^{e)} *
Hospitalisation pour événement thrombotique d'origine coronarienne ou périphérique (dans l'un ou l'autre des membres inférieurs)	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62 ; 0,85) p < 0,0001 ^{e)} *
Mortalité toutes causes	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92 ; 1,27)
ETE ^{g)}	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37 ; 1,00)

^{a)} Analyse sur la population en intention de traiter, analyses principales ; adjudiqués par le CACI.

^{b)} Critère composite : IDM, accident vasculaire cérébral ischémique, décès d'origine CV (décès CV et décès de cause inconnue), IAM et amputation majeure d'étiologie vasculaire.

^{c)} Seule la première survenue de l'événement analysé d'un patient est prise en compte.

^{d)} Le HR (IC à 95 %) repose sur le modèle des risques proportionnels de Cox stratifié par type de procédure et par utilisation du clopidogrel avec le traitement en tant que seule covariable.

^{e)} La valeur p unilatérale est basée sur un test logarithmique de stratification par type de procédure et par l'utilisation du clopidogrel avec le traitement.

^{f)} L'ischémie aiguë d'un membre est définie comme une dégradation nette et brutale de la perfusion d'un membre, soit associée à un pouls déficitaire d'apparition récente, soit nécessitant une intervention thérapeutique (c.-à-d. thrombolyse ou thrombectomie, ou revascularisation d'urgence), et conduisant à une hospitalisation.

* La réduction du critère d'efficacité était statistiquement supérieure.

1x/j : une fois par jour ; 2x/j : deux fois par jour ; CACI : comité d'adjudication clinique indépendant ; CV : cardiovasculaire ; IAM : ischémie aiguë d'un membre ; IC : intervalle de confiance ; IDM : infarctus du myocarde

Tableau 10 : Données de sécurité de l'étude de phase III VOYAGER PAD

Population de l'étude	Patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation du membre inférieur pour une MAP symptomatique ^{a)}		
Posologie	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/j en association avec de l'AAS 100 mg 1x/j N = 3 256 n (risque cum. %) ^{b)}	AAS 100 mg 1x/j N = 3 248 n (risque cum. %) ^{b)}	Hazard Ratio (IC à 95 %) ^{c)} valeur p ^{d)}
Hémorragie majeure selon la définition TIMI (associée ou non à un pontage coronarien)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97 ; 2,10) p = 0,0695
- Hémorragie fatale	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33 ; 3,15)
- Hémorragie intracrânienne	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38 ; 1,61)
- Hémorragie manifeste associée à une baisse du taux Hb \geq 5 g/dL / Hct \geq 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18 ; 3,17)
Hémorragie majeure selon la classification de l'ISTH	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10 ; 1,84) p = 0,0068
- Hémorragie fatale	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26 ; 2,19)
- Hémorragie d'organe critique non fatale	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67 ; 1,93)
Événements hémorragiques non majeurs cliniquement pertinents selon la classification de l'ISTH	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47 ; 2,23)

^{a)} Population d'analyse de la sécurité (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament de l'étude), CACI : comité d'adjudication clinique indépendant

^{b)} n = nombre de patients ayant présenté des événements, N = nombre de patients à risque, % = 100 * n/N, n/100 p-années = ratio du nombre de patients ayant présenté de nouveaux événements / durée cumulée d'exposition au risque.

^{c)} Le HR (IC à 95 %) repose sur le modèle des risques proportionnels de Cox stratifié par type de procédure et par utilisation du clopidogrel avec le traitement en tant que seule covariable.

^{d)} La valeur p bilatérale est basée sur un test logarithmique de stratification par type de procédure et par l'utilisation du clopidogrel avec le traitement.

MC avec insuffisance cardiaque

L'étude COMMANDER HF a inclus 5 022 patients présentant une insuffisance cardiaque ainsi qu'une maladie coronarienne (MC) significative à la suite d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) décompensée, répartis aléatoirement dans l'un des deux groupes de traitement : rivaroxaban 2,5 mg deux fois

par jour (N = 2 507) ou placebo (N = 2 515). La durée médiane globale du traitement à l'étude a été de 504 jours.

Les patients devaient avoir présenté une IC symptomatique depuis au moins 3 mois et une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de $\leq 40\%$ dans l'année suivant le recrutement. A l'inclusion, la fraction médiane d'éjection était de 34 % (IQR : 28 %-38 %) et 53 % des sujets étaient de classe NYHA III ou IV.

L'analyse principale d'efficacité (c.-à-d. le critère composite de la mortalité toutes causes confondues, de l'IDM ou de l'accident vasculaire cérébral) n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre le groupe rivaroxaban 2,5 mg 2x/j et le groupe placebo avec un HR = 0,94 (IC 95 % : 0,84-1,05), p = 0,270.

Concernant la mortalité toutes causes confondues, il n'y a pas eu de différence entre le rivaroxaban et le placebo quant au nombre d'événements (taux d'événements pour 100 patients-années ; 11,41 vs 11,63, HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,87 à 1,10 ; p = 0,743). Les taux d'événements pour l'IDM pour 100 patients-années (rivaroxaban vs placebo) ont été de 2,08 vs 2,52 (HR 0,83 ; IC 95 % : 0,63 à 1,08 ; p = 0,165) et pour l'accident vasculaire cérébrale les taux d'événements pour 100 patients-années étaient de 1,08 vs 1,62 (HR : 0,66 ; IC 95 % : 0,47 à 0,95 ; p = 0,023). Le critère principal de tolérance (c.-à-d. l'ensemble des saignements fatals ou des saignements à localisation critique avec un risque d'incapacité permanente) a été observé chez respectivement 18 (0,7 %) patients du groupe rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour et chez 23 (0,9 %) patients du groupe placebo (HR = 0,80 ; IC 95 % : 0,43 - 1,49 ; p = 0,484). Une augmentation statistiquement significative des saignements majeurs selon la classification de l'ISTH a été observée dans le groupe rivaroxaban comparativement au placebo (taux d'événements pour 100 patients-années : 2,04 vs 1,21, HR 1,68 ; IC 95 % : 1,18 à 2,39 ; p = 0,003).

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère ou modérée, les effets du traitement pour le sous-groupe COMPASS étaient semblables à ceux de l'ensemble de la population de l'étude (voir la section MC/MAP).

Patients à haut risque d'événements thromboemboliques présentant un syndrome des antiphospholipides positif aux trois tests

Dans le cadre d'une étude sponsorisée, menée par un investigateur indépendant, multicentrique, randomisée en ouvert avec adjudication en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients présentant des antécédents de thrombose auxquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (patients triple positifs à l'ensemble des 3 tests antiphospholipides : anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardioline et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements thromboemboliques survenus chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg [15 mg pour les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min] et 61, de la warfarine (INR 2.0- 3.0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés sous rivaroxaban (4 accidents ischémiques cérébraux et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés sous warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté des saignements majeurs.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a 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.

Le rivaroxaban 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. Le rivaroxaban 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 athérothrombotiques 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, Hepstest) 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 dans les indications de SCA et de MC/MAP 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

Comprimés écrasés

Les comprimés écrasés sont stables dans l'eau et la compote de pomme pendant au maximum 4 heures.

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

Boîtes contenant 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 ou 196 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium

Boîtes contenant 10 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium perforées pour délivrance à l'unité

Conditionnements multiples contenant 10 boîtes de 10 x 1 (100 comprimés pelliculés) conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium perforées pour délivrance à l'unité

Boîtes contenant 14 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/feuille d'aluminium

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 et manipulation

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

Ecrasement de comprimés

Les comprimés de rivaroxaban peuvent être écrasés et mis en suspension dans 50 mL d'eau, puis être administrés au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde de gastrostomie après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. La sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Puisque l'absorption du rivaroxaban dépend du site de libération du médicament, il convient d'éviter l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac, car cela peut entraîner une absorption réduite et, de ce fait, une exposition réduite au médicament. Une alimentation entérale n'est pas nécessaire immédiatement après l'administration des comprimés de 2,5 mg.

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/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 10 mg comprimés pelliculés

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 (ETE_V) 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 ETE_V 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 ou 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 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

Arrêtez Xarelto et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral 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 des comprimés de Xarelto 10 mg chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto 10 mg 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).

Ecrasement de comprimés

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 à de la compote de pommes, juste avant administration par voie orale.

Le comprimé écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique (voir rubriques 5.2 et 6.6).

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 (voir rubrique 4.9).

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'examen cliniques réguliers, d'une surveillance attentive du drainage de la plaie chirurgicale et de dosages réguliers du taux d'hémoglobine. Toute chute inexplicable 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 atteints de cancer

Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignements et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être évalué par

rapport au risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer actif, en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant le traitement par le rivaroxaban.

Chez les patients atteints de néoplasmes malins à haut risque de saignements, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients porteurs de valves artificielles

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé dans le cadre d'une thromboprophylaxie chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT). 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 présentant un syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) incluant le rivaroxaban ne sont pas recommandés chez les patients présentant des antécédents de thrombose chez lesquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients positifs aux trois tests antiphospholipides (anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux plus élevés de récurrences d'événements thrombotiques que ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée 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 pivots de phase III (voir Tableau 1).

Au total, 69 608 patients adultes inclus dans 19 études de phase III et 488 patients pédiatriques inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III ont été exposés au rivaroxaban.

Tableau 1 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III menées dans la population adulte et pédiatrique

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 des TVP, de l'EP et prévention des récurrences	6 790	Jours 1 - 21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETEVE et prévention des récurrences sous forme d'ETEVE chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 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 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
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

** Dans l'étude VOYAGER PAD

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 menées dans la population adulte et pédiatrique

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
Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % 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**
	8,38 pour 100 patient-années [#]	0,74 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

*** Une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

Dans l'étude VOYAGER PAD

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto dans la population adulte et pédiatrique 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 adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études pédiatriques de phase II et deux études pédiatriques de phase III

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) ^A Thrombopénie			
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique Oedème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie à éosinophiles	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A	Sécheresse buccale			
Affections hépatobiliaires				
Élévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines ^A , élévation des γ -GT ^A	Ictère, Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
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	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités ^A	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie ^B), 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 Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Œdème localisé ^A		
Investigations				
	Élévation de la LDH ^A , de la lipase ^A , de l'amylase ^A			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Hémorragie post-opératoire (dont anémie post-opératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante ^A		Pseudoanévrisme vasculaire ^C		

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 récurrences

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

* Une approche sélective prédéfinie du recueil des événements indésirables a été utilisée dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable médicamenteux n'a été identifié à la suite de l'analyse de ces études.

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 inexplicables. 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, ou une néphropathie liée aux anticoagulants 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 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). 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.

Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha). 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 soit d'un agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. 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 10 mg 1x/j 35 ± 4 jours	Énoxaparine 40 mg 1x/j 35 ± 4 jours	<i>p</i>	Rivaroxaban 10 mg 1x/j 35 ± 4 jours	Énoxaparine 40 mg 1x/j 12 ± 2 jours	<i>p</i>	Rivaroxaban 10 mg 1x/j 12 ± 2 jours	Énoxaparine 40 mg 1x/j 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 termes 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 du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban 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 du rivaroxaban à 20 mg en une prise par jour et par du rivaroxaban 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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 1 731	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 1 718
Récidive d'EDEV* symptomatique	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1%)	0
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8%)	20 (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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 2 419	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 2 413
Récidive d'ETE ^{V*} symptomatique	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	23 (1%)	20 (0,8%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP et TVP symptomatiques	0	2 (< 0,1%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Événements hémorragiques majeurs	26 (1,1%)	52 (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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
Récidive d'ETE ^V * symptomatique	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	43 (1%)	38 (0,9%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP et TVP symptomatiques	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Événements hémorragiques majeurs	40 (1,0%)	72 (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'évènements thromboemboliques veineux	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban^{a)} 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
Récidive d'ETE ^V * symptomatique	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Récidive de TVP symptomatique	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Événements hémorragiques majeurs	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	32 (5,4%)	7 (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 du rivaroxaban 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 du rivaroxaban 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	Rivaroxaban 20 mg une fois par jour N = 1 107	Rivaroxaban 10 mg une fois par jour N = 1 127	AAS 100 mg une fois par jour 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 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Récidive d'EDEV symptomatique, IDM, AVC ou embolie systémique hors SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Événements hémorragiques majeurs	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Récidive d'EDEV symptomatique ou saignement majeur (bénéfice clinique net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

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

+ Rivaroxaban 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)

++ Rivaroxaban 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.

Dans une étude post-autorisation, non interventionnelle, menée dans 4 pays chez plus de 40 000 patients sans antécédents de cancer, le rivaroxaban a été prescrit pour le traitement ou la prévention de la TVP et de l'EP. Les taux d'événements pour 100 patients-années pour les événements TEV/thromboemboliques symptomatiques/cliniquement apparents conduisant à une hospitalisation variaient de 0,64 (IC 95 % 0,40 - 0,97) au Royaume-Uni à 2,30 (IC 95 % 2,11 - 2,51) en Allemagne. Les hémorragies conduisant à une hospitalisation sont survenues à des taux d'événements pour 100 patients-années de 0,31 (IC 95 % 0,23 - 0,42) pour les hémorragies intracrâniennes, de 0,89 (IC 95 % 0,67 - 1,17) pour les hémorragies gastro-intestinales, de 0,44 (IC 95 % 0,26 - 0,74) pour les hémorragies urogénitales et de 0,41 (IC 95 % 0,31 - 0,54) pour les autres hémorragies.

Patients à haut risque d'événements thromboemboliques présentant un syndrome des antiphospholipides positif aux trois tests

Dans le cadre d'une étude sponsorisée, menée par un investigateur indépendant, multicentrique, randomisée en ouvert avec adjudication en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients présentant des antécédents de thrombose auxquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (patients triple-positifs à l'ensemble des 3 tests antiphospholipides: anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardioline et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements thromboemboliques survenus chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg [15 mg pour les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min] et 61, de la warfarine (INR 2.0- 3.0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés sous rivaroxaban (4 accidents ischémiques cérébraux et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés sous warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté des saignements majeurs.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a 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.

Le rivaroxaban 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. Le rivaroxaban 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 dans l'indication de prévention primaire des ETE 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

Comprimés écrasés

Les comprimés écrasés sont stables dans l'eau et la compote de pomme pendant au maximum 4 heures.

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

Boîtes contenant 5, 10, 14, 28, 30 ou 98 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium
Boîtes contenant 10 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium perforées pour délivrance à l'unité
Conditionnements multiples contenant 10 boîtes de 10 x 1 (100 comprimés pelliculés) conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium perforées pour délivrance à l'unité
Boîtes contenant 5, 10 ou 30 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/feuille d'aluminium
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 et manipulation

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

Ecrasement de comprimés

Les comprimés de rivaroxaban peuvent être écrasés et mis en suspension dans 50 mL d'eau, puis être administrés au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde de gastrostomie après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. La sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Puisque l'absorption du rivaroxaban dépend du site de libération du médicament, il convient d'éviter l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac, car cela peut entraîner une absorption réduite et, de ce fait, une exposition réduite au médicament. Une alimentation entérale n'est pas nécessaire immédiatement après l'administration des comprimés à 10 mg.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

Excipient à effet notable

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

Adultes

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 ≥ 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).

Population pédiatrique

Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention des récurrences sous forme d'ETE, chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans et pesant entre 30 et 50 kg, après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes

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 chez les adultes

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 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 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.

Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'ETEV chez les enfants et les adolescents

Le traitement par Xarelto chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans doit être instauré après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale (voir rubrique 5.1).

Pour les enfants et les adolescents, la dose est calculée en fonction du poids corporel :

- Poids corporel de 30 à 50 kg :
Une dose de 15 mg de rivaroxaban une fois par jour est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.
- Poids corporel de 50 kg ou plus :
Une dose de 20 mg de rivaroxaban une fois par jour est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.

- Pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 30 kg, il faut se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du Xarelto sous forme de granulés pour suspension buvable.

Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose régulièrement réévaluée afin de s'assurer du maintien de la dose thérapeutique. Les ajustements de dose doivent être faits uniquement sur la base de changements du poids corporel.

Chez les enfants et les adolescents, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 mois. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 12 mois si cela s'avère cliniquement nécessaire. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants pour étayer une réduction de la dose après six mois de traitement. Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement au-delà de 3 mois doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible après s'en être rendu compte, mais uniquement s'il s'agit du même jour que l'oubli. Si cela n'est pas possible, le patient doit sauter la dose en question et poursuivre en prenant la dose suivante comme prescrit. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto

- 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 $\leq 3,0$.
- Traitement d'une TVP, d'une EP et prévention des récurrences chez les adultes et traitement des ETEV et prévention des récurrences dans la population pédiatrique :
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).

Population pédiatrique :

Les enfants qui passent de Xarelto à un AVK doivent poursuivre Xarelto pendant 48 heures après la première dose d'AVK. Après 2 jours d'administration concomitante, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante prévue de Xarelto. Il est conseillé de poursuivre l'administration conjointe de Xarelto et d'AVK jusqu'à ce que la valeur de l'INR soit $\geq 2,0$. Une fois que Xarelto a été arrêté, l'INR peut être mesuré de manière fiable 24 heures après la dernière dose (voir ci-dessus et rubrique 4.5).

Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto

Chez les patients adultes et pédiatriques 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

Arrêtez Xarelto et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Adultes

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).

Population pédiatrique

- Enfants et adolescents atteints d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m²) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire, selon les données disponibles chez les adultes et les données limitées disponibles dans la population pédiatrique (voir rubrique 5.2).
- Enfants et adolescents atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²) : Xarelto n'est pas recommandé car aucune donnée clinique n'est disponible (voir rubrique 4.4).

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).

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Poids

Aucun ajustement posologique pour les adultes (voir rubrique 5.2)

Pour les patients pédiatriques, la dose est déterminée en fonction du poids corporel.

Sexe

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

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).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication de prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans dans des indications autres que le traitement des ETEV et la prévention des récurrences sous forme d'ETEV.

Mode d'administration

Adultes

Xarelto est pour usage par voie orale.

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

Ecrasement des comprimés

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 à de la compote de pommes, juste avant administration 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 écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique (voir rubriques 5.2 et 6.6).

Enfants et adolescents pesant entre 30 et 50 kg

Xarelto est pour usage par voie orale.

Il doit être conseillé au patient d'avaler le comprimé avec un liquide. Le comprimé peut également être pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être pris à intervalles d'environ 24 heures.

Dans le cas où le patient recrache immédiatement la dose ou s'il vomit dans les 30 minutes après avoir reçu la dose, une nouvelle dose doit être administrée. Cependant, si le patient vomit plus de 30 minutes après la dose, on n'administrera pas de nouvelle dose et la dose suivante sera prise comme prévu.

Le comprimé ne doit pas être divisé dans le but de n'administrer qu'une partie du comprimé.

Ecrasement des comprimés

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler les comprimés entiers, on utilisera Xarelto sous forme de granulés pour suspension buvable.

Si la suspension buvable n'est pas immédiatement disponible, lorsque des doses de 15 mg ou de 20 mg de rivaroxaban sont prescrites, elles peuvent être préparées en écrasant le comprimé de 15 mg ou de 20 mg et en le mélangeant avec de l'eau ou de la compote de pomme juste avant l'utilisation et l'administration par voie orale.

Le comprimé écrasé peut également être administré par une sonde naso-gastrique ou une sonde de gastrostomie (voir rubriques 5.2 et 6.6).

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 (voir rubrique 4.9).

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)

Population pédiatrique

Il y a peu de données chez les enfants avec des thromboses des veines et des sinus cérébraux ayant une infection du SNC (voir rubrique 5.1). Le risque de saignement doit être évalué attentivement avant et pendant le traitement par le rivaroxaban.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère chez des patients adultes (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). Xarelto n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²) car aucune donnée clinique n'est disponible.

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.

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants recevant de façon concomitante un traitement systémique par de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 et de la P-gp (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 atteints de cancer

Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignements et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être évalué par rapport au risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer actif, en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant le traitement par le rivaroxaban.

Chez les patients atteints de néoplasmes malins à haut risque de saignements, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients porteurs de valves artificielles

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé dans le cadre d'une thromboprophylaxie chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT). 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 présentant un syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) incluant le rivaroxaban ne sont pas recommandés chez les patients présentant des antécédents de thrombose chez lesquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients positifs aux trois tests antiphospholipidiques (anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux plus élevés de récurrences d'événements thrombotiques que ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

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 et il convient d'évaluer ce délai par rapport à l'urgence d'une procédure diagnostique.

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 adultes 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.

Aucune donnée n'est disponible concernant la synchronisation du placement ou retrait du cathéter neuraxial chez les enfants qui sont sous Xarelto. Dans ce cas, il convient d'arrêter le rivaroxaban et d'envisager une anticoagulation parentérale à courte durée d'action.

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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'ampleur des interactions dans la population pédiatrique est inconnue. Les données d'interactions ci-dessous, recueillies chez des adultes, et les avertissements signalés à la rubrique 4.4 doivent être pris en compte pour la population pédiatrique.

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, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée 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 pivots de phase III (voir Tableau 1).

Au total, 69 608 patients adultes inclus dans 19 études de phase III et 488 patients pédiatriques inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III ont été exposés au rivaroxaban.

Tableau 1 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III menées dans la population adulte et pédiatrique

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 Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETEVE et prévention des récurrences sous forme d'ETEVE chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 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
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

** Dans l'étude VOYAGER PAD

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 chez des patients adultes et pédiatriques

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
Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % 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**
	8,38 pour 100 patient-années [#]	0,74 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

*** Une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

Dans l'étude VOYAGER PAD

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto chez les patients adultes et pédiatriques 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 adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études de phase II et deux études de phase III menées dans la population pédiatrique

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) ^A Thrombopénie			
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique Oedème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie à éosinophiles	
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A	Sécheresse buccale			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines ^A , élévation des γ -GT ^A	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
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	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités ^A	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie ^B), 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 Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Oedème localisé ^A		

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Investigations				
	Élévation de la LDH ^A , de la lipase ^A , de l'amylase ^A			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante ^A		Pseudoanévrisme vasculaire ^C		

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 récurrences

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 dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable médicamenteux n'a été identifié à la suite de l'analyse de ces études.

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, ou une néphropathie liée aux anticoagulants 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.

Population pédiatrique

Traitement des ETEV et prévention des récurrences d'ETEV

L'évaluation de la sécurité chez les enfants et les adolescents repose sur les données de sécurité issues de deux études de phase II et d'une étude de phase III ouvertes, contrôlées par un comparateur actif, menées chez des patients pédiatriques âgés de 0 à moins de 18 ans. Les résultats obtenus quant à la sécurité étaient

généralement similaires entre le rivaroxaban et le comparateur dans les différents groupes d'âges pédiatriques. Globalement, le profil de sécurité chez les 412 enfants et adolescents traités par du rivaroxaban était semblable à celui observé dans la population adulte et cohérent entre les sous-groupes d'âges, bien que l'évaluation soit limitée par le faible nombre de patients.

Chez les patients pédiatriques, le mal de tête (très fréquent, 16,7 %), la fièvre (très fréquent, 11,7 %), l'épistaxis (très fréquent, 11,2 %), les vomissements (très fréquent, 10,7 %), la tachycardie (fréquent, 1,5 %), l'augmentation de la bilirubine (fréquent, 1,5 %) et l'augmentation de la bilirubine conjuguée (peu fréquent, 0,7 %) ont été rapportés plus fréquemment que chez les adultes. Comme cela a été le cas dans la population adulte, une ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquent) des adolescentes après l'apparition de leurs premières règles. La thrombocytopénie telle qu'observée pendant la période post-marketing dans la population adulte était fréquente (4,6 %) dans les études cliniques menées en pédiatrie. Les effets indésirables médicamenteux observés chez les patients pédiatriques étaient principalement d'intensité légère à modérée.

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

Chez les adultes, de rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). Les données disponibles chez les enfants sont limitées. 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 chez les adultes. Cependant, aucune donnée n'est disponible concernant les doses supratherapeutiques chez les enfants.

Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible pour les adultes, mais son utilisation n'est pas établie chez les enfants (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha).

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 chez les adultes. La demi-vie chez les enfants, qui est estimée selon des approches de modélisation de la population pharmacocinétique (popPK), est plus courte (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 soit d'un agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les adultes et chez les enfants traités 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 adultes traités par le rivaroxaban. Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de ces agents chez les enfants traités par 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).

Population pédiatrique

Les tests du TQ (réactif néoplastine), du TCA et de l'anti-Xa (réalisé avec un test quantitatif calibré) montrent une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques observées chez les enfants. La corrélation entre l'activité anti-Xa par rapport aux concentrations plasmatiques est linéaire, avec une pente proche de 1. On peut cependant observer des variations individuelles avec des valeurs de l'activité anti-facteur Xa supérieures ou inférieures par rapport aux concentrations plasmatiques correspondantes. Il n'y a pas lieu d'instaurer une surveillance routinière des paramètres de la coagulation pendant le traitement clinique par rivaroxaban. Cependant, si cliniquement indiqué, les concentrations de rivaroxaban peuvent être mesurées par un test quantitatif calibré anti-facteur Xa en mcg/L (voir tableau 13 dans la rubrique 5.2 pour connaître les fourchettes des concentrations plasmatiques de rivaroxaban observées chez les enfants). La limite inférieure des quantifications doit être prise en compte lorsque l'on utilise un test anti-Xa pour quantifier les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les enfants. Aucun seuil n'a été établi pour les événements d'efficacité et de sécurité.

Efficacité et sécurité cliniques

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

Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban 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 du rivaroxaban 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.

Le rivaroxaban 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	Rivaroxaban 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Warfarine ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	HR (IC à 95%) Valeur de p, test de supériorité
AVC et embolies systémiques hors SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
AVC, embolies systémiques hors SNC et décès d'origine vasculaire	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
AVC, embolies systémiques hors SNC, décès d'origine vasculaire et infarctus du myocarde	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
AVC	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolies systémiques hors SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarctus du myocarde	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 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^{a)}		
Posologie	Rivaroxaban 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée)	Warfarine ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0)	HR (IC à 95%) Valeur de <i>p</i>
	Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	
Événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Événements hémorragiques majeurs	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Décès par hémorragie*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hémorragie affectant un organe critique*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hémorragie intracrânienne*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Chute du taux d'hémoglobine*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusion de 2 unités ou plus de concentrés de globules rouges ou de sang total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalité toutes causes confondues	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 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, 6 704 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, le score CHADS2 moyen était de 1,9 et le score HAS-BLED moyen était 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.

Dans une étude post-autorisation, non interventionnelle, menée chez plus de 162 000 patients dans quatre pays, le rivaroxaban a été prescrit pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire. Le taux d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques était de 0,70 (IC 95 % : 0,44 - 1,13) pour 100 patients-années. Les hémorragies conduisant à une hospitalisation sont survenues à des taux d'événements pour 100 années-patients de 0,43 (IC 95 % 0,31 - 0,59) pour les hémorragies intracrâniennes, de 1,04 (IC 95 % 0,65 - 1,66) pour les hémorragies gastro-intestinales, de 0,41 (IC 95 % 0,31 - 0,53) pour les hémorragies urogénitales et de 0,40 (IC 95 % 0,25 - 0,65) pour les autres hémorragies.

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 du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban 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 rivaroxaban 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 rivaroxaban à 20 mg en une prise par jour et par rivaroxaban 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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 1 731	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 1 718
Récidive d'ETE* symptomatique	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1%)	0
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8%)	20 (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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 2 419	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 2 413
Récidive d'ETE ^{V*} symptomatique	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	23 (1%)	20 (0,8%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP et TVP symptomatiques	0	2 ($< 0,1\%$)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Événements hémorragiques majeurs	26 (1,1%)	52 (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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
Récidive d'ETE ^V * symptomatique	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	43 (1%)	38 (0,9%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP et TVP symptomatiques	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Événements hémorragiques majeurs	40 (1,0%)	72 (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'évènements thromboemboliques veineux	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban^{a)} 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
Récidive d'ETE ^V * symptomatique	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Récidive de TVP symptomatique	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Évènements hémorragiques majeurs	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	32 (5,4%)	7 (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 rivaroxaban 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 rivaroxaban 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	Rivaroxaban 20 mg une fois par jour N = 1 107	Rivaroxaban 10 mg une fois par jour N = 1 127	AAS 100 mg une fois par jour 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 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Récidive d'EDEV symptomatique, IDM, AVC ou embolie systémique hors SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Événements hémorragiques majeurs	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Récidive d'EDEV symptomatique ou saignement majeur (bénéfice clinique net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

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

+ Rivaroxaban 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)

++ Rivaroxaban 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.

Dans une étude post-autorisation, non interventionnelle, menée dans 4 pays chez plus de 40 000 patients sans antécédents de cancer, le rivaroxaban a été prescrit pour le traitement ou la prévention de la TVP et de l'EP. Les taux d'événements pour 100 patients-années pour les événements TEV/thromboemboliques symptomatiques/cliniquement apparents conduisant à une hospitalisation variaient de 0,64 (IC 95 % 0,40 - 0,97) au Royaume-Uni à 2,30 (IC 95 % 2,11 - 2,51) en Allemagne. Les hémorragies conduisant à une hospitalisation sont survenues à des taux d'événements pour 100 patients-années de 0,31 (IC 95 % 0,23 - 0,42) pour les hémorragies intracrâniennes, de 0,89 (IC 95 % 0,67 - 1,17) pour les hémorragies gastro-intestinales, de 0,44 (IC 95 % 0,26 - 0,74) pour les hémorragies urogénitales et de 0,41 (IC 95 % 0,31 - 0,54) pour les autres hémorragies.

Population pédiatrique

Traitement des ETEVE et prévention des récurrences sous forme d'ETEVE chez les patients pédiatriques

Un total de 727 enfants présentant des ETEVE aigus confirmés, parmi lesquels 528 avaient reçu du rivaroxaban, ont été étudiés dans 6 études pédiatriques multicentriques ouvertes. Une administration ajustée selon le poids à des patients âgés de 0 à moins de 18 ans a entraîné une exposition au rivaroxaban similaire à celle observée chez les adultes atteints de TVP traités par du rivaroxaban 20 mg une fois par jour, comme le confirme l'étude de phase III (voir rubrique 5.2).

L'étude clinique de phase III, EINSTEIN Junior, était une étude randomisée, contrôlée par comparateur actif, ouverte et multicentrique, menée auprès de 500 patients pédiatriques (âgés de 0 à < 18 ans) et présentant des ETEVE aigus confirmés. L'étude comptait 276 enfants âgés de 12 à < 18 ans, 101 enfants âgés de 6 à < 12 ans, 69 enfants âgés de 2 à < 6 ans et 54 enfants âgés < 2 ans.

Les types d'ETEVE ont été classés comme étant un ETEVE lié au cathéter veineux central (ETEVE-CVC ; 90/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 37/165 patients dans le groupe comparateur), des thromboses des veines et des sinus cérébraux (TVSC ; 74/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 43/165 patients dans le groupe comparateur) et tout autre événement y compris une TVP et une EP (ETEVE-non CVC ; 171/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 85/165 patients dans le groupe comparateur). Le type de thrombose le plus fréquemment représenté était un ETEVE-non CVC chez les enfants âgés de 12 à < 18 ans (211 enfants, soit 76,4 %), une TVSC chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans et les enfants âgés de 2 à < 6 ans (48 enfants, soit 47,5 %, et 35 enfants, soit 50,7 %, respectivement) et un ETEVE-CVC chez les enfants âgés de < 2 ans (37 enfants, soit 68,5 %). Il n'y a pas eu d'enfant de < 6 mois présentant une TVSC dans le groupe rivaroxaban. 22 des patients ayant une TVSC avaient une infection du SNC (13 patients dans le groupe rivaroxaban et 9 patients dans le groupe comparateur).

L'ETEVE était provoqué par des facteurs de risque persistants, transitoires ou à la fois persistants et transitoires chez 438 enfants (87,6 %).

Les patients ont reçu un traitement initial par des doses thérapeutiques d'HNF, d'HBPM ou de fondaparinux pendant au moins 5 jours et ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit des doses de rivaroxaban ajustées en fonction du poids corporel, soit un comparateur (héparines, AVK) pendant une période de traitement principale de 3 mois (1 mois pour les enfants âgés de < 2 ans avec ETEVE-CVC). Une fois la période de traitement principale terminée, l'examen d'imagerie diagnostique qui avait été réalisé en début d'étude était répété, s'il était cliniquement envisageable. Le traitement à l'étude pouvait être arrêté à ce stade, ou poursuivi à la discrétion de l'investigateur pendant une durée pouvant aller jusqu'à 12 mois au total (jusqu'à 3 mois pour les enfants âgés de < 2 ans avec ETEVE-CVC).

Le critère principal d'efficacité était la récurrence sous forme d'ETEVE symptomatiques. Le critère principal de tolérance était un critère composite associant saignement majeur et saignement non majeur cliniquement pertinent (SNMCP). Tous les critères d'efficacité et de sécurité ont été confirmés au niveau central par un

comité indépendant soumis à l'aveugle quant à l'attribution du traitement. Les résultats d'efficacité et de sécurité sont présentés dans les Tableaux 11 et 12 ci-dessous.

Des récurrences sous la forme d'ETEVS sont survenues dans le groupe rivaroxaban chez 4 des 335 patients et, dans le groupe comparateur, chez 5 des 165 patients. Le critère composite réunissant saignement majeur et SNMCP a été rapporté chez 10 des 329 patients traités par le rivaroxaban (3%) et chez 3 des 162 patients traités par le comparateur (1.9%). Un bénéfice clinique net (récidive sous forme d'ETEVS symptomatiques plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté dans le groupe rivaroxaban chez 4 des 335 patients et, dans le groupe comparateur, chez 7 des 165 patients. La normalisation de la charge thrombotique lors d'examenS d'imagerie répétées est apparue chez 128 des 335 patients sous rivaroxaban et chez 43 des 165 patients recevant le comparateur. Ces résultats étaient généralement similaires entre les différents groupes d'âges. Dans le groupe rivaroxaban 119 enfants (36.2%) ont présenté un saignement apparu sous traitement contre 45 enfants (27.8%) dans le groupe comparateur.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité à la fin de la période de traitement principale

Événement	Rivaroxaban N = 335*	Comparateur N = 165*
Récidive sous forme d'ETEVS (critère principal d'efficacité)	4 (1,2 %, IC à 95 % 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, IC à 95 % 1,2 % - 6,6 %)
Composite : récurrences sous forme d'ETEVS symptomatique + détérioration asymptomatique lors d'examenS d'imagerie répétées	5 (1,5 %, IC à 95 % 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, IC à 95 % 1,6 % – 7,6 %)
Composite : récurrences sous forme d'ETEVS symptomatique + détérioration asymptomatique + aucun changement lors d'examenS d'imagerie répétées	21 (6,3 %, IC à 95 % 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, IC à 95 % 7,3 % – 17,4 %)
Normalisation lors d'examenS d'imagerie répétées	128 (38,2 %, IC à 95 % 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, IC à 95 % 19,8 % - 33,0 %)
Composite : récurrences sous forme d'ETEVS symptomatique + saignement majeur (bénéfice clinique net)	4 (1,2 %, IC à 95 % 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, IC à 95 % 2,0 % - 8,4 %)
Embolie pulmonaire fatale ou non fatale	1 (0,3 %, IC à 95 % 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, IC à 95 % 0,0 % – 3,1 %)

*FAS = ensemble complet d'analyse (Full Analysis Set), tous les enfants qui ont été randomisés

Tableau 12 : Résultats de sécurité à la fin de la période de traitement principale

	rivaroxaban N = 329*	Comparateur N = 162*
Composite : saignement majeur + SNMCP (critère principal de tolérance)	10 (3,0 %, IC à 95 % 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, IC à 95 % 0,5 % - 5,3 %)
Saignement majeur	0 (0,0 %, IC à 95 % 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, IC à 95 % 0,2 % - 4,3 %)
Tout saignement apparu pendant le traitement	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF = ensemble d'analyse de sécurité (Safety Analysis Set), tous les enfants qui ont été randomisés et ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude

Le profil d'efficacité et de sécurité du rivaroxaban était largement similaire entre la population pédiatrique avec ETEVS et la population adulte avec TVP/EP, néanmoins, la proportion de sujets présentant un saignement était plus élevée dans la population pédiatrique avec ETEVS comparé à la population adulte avec TVP/EP

Patients à haut risque d'événements thromboemboliques présentant un syndrome des antiphospholipides positif aux trois tests

Dans le cadre d'une étude sponsorisée, menée par un investigateur indépendant, multicentrique, randomisée en ouvert avec adjudication en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients présentant des antécédents de thrombose auxquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (patients triple-positifs à l'ensemble des 3 tests antiphospholipides: anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements thromboemboliques survenus chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg [15 mg pour les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min] et 61, de la warfarine (INR 2.0- 3.0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés sous rivaroxaban (4 accidents ischémiques cérébraux et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés sous warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté des saignements majeurs.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a 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

Les informations suivantes sont basées sur les données recueillies auprès des adultes.

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 rivaroxaban 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 rivaroxaban 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 rivaroxaban 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.

Population pédiatrique

Les enfants ont reçu le comprimé de rivaroxaban ou la suspension buvable pendant ou peu de temps après leur repas ou leur alimentation, avec une quantité de liquide type afin de veiller à la bonne administration du médicament chez les enfants. Comme chez les adultes, le rivaroxaban est rapidement absorbé après administration orale sous forme de comprimé ou de granulés pour suspension buvable chez les enfants. Aucune différence n'a été observée dans la vitesse d'absorption ou dans l'importance de l'absorption entre le comprimé et les granulés pour suspension buvable. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse à des enfants n'est disponible si bien qu'on ignore quelle est la biodisponibilité absolue du rivaroxaban chez les enfants. Une diminution de la biodisponibilité relative a été identifiée pour les doses croissantes (en mg/kg de poids corporel), ce qui suggère qu'il existe des limitations dans l'absorption pour les doses plus élevées, même lorsqu'elles sont prises avec de la nourriture. Les comprimés de rivaroxaban 15 mg doivent être pris au cours de l'alimentation ou d'un repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez les adultes 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.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible quant au taux de liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques chez les enfants. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse de rivaroxaban à des enfants n'est disponible. Le V_{eq} estimé via un modèle de population PK chez les enfants (fourchette d'âges comprise entre 0 et < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrit au moyen d'une fonction allométrique, avec une moyenne de 113 L pour un sujet ayant un poids corporel de 82,8 kg.

Biotransformation et élimination

Chez les adultes, 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.

Population pédiatrique

Aucune donnée spécifique aux enfants n'est disponible concernant le métabolisme. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse de rivaroxaban à des enfants n'est disponible. La CL estimée via un modèle de population PK chez les enfants (fourchette d'âges comprise entre 0 et < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrite au moyen d'une fonction allométrique, avec une moyenne de 8 L/h pour un sujet ayant un poids corporel de 82,8 kg. Les valeurs moyennes géométriques concernant les demi-vies ($t_{1/2}$) du devenir du médicament estimées via un modèle de population PK diminuent au fur et à mesure que l'âge diminue et sont comprises entre 4,2 h chez les adolescents et 3 h environ chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, pour chuter à 1,9 et 1,6 h chez les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans et moins de 6 mois, respectivement.

Populations particulières

Sexe

Chez les adultes, aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences significatives dans l'exposition au rivaroxaban entre les enfants de sexe masculin et les enfants de sexe féminin.

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

Chez les adultes, 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.

Chez les enfants, le rivaroxaban est administré en fonction du poids corporel. Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence d'influence pertinente d'un poids trop faible ou d'une obésité sur l'exposition au rivaroxaban chez les enfants.

Différences inter-ethniques

Chez les adultes, 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.

Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences inter-ethniques pertinentes sur l'exposition au rivaroxaban chez les enfants japonais, chinois ou asiatiques en dehors du Japon ou de la Chine par rapport à la population pédiatrique respective globale.

Insuffisance hépatique

Chez les patients cirrhotiques adultes 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.

Le rivaroxaban 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).

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Chez les adultes, 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. Le rivaroxaban 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).

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²).

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).

Chez les patients pédiatriques qui présentent des ETEV aigus et reçoivent du rivaroxaban ajusté en fonction du poids corporel induisant une exposition similaire à celle observée chez les adultes présentant une TVP et recevant une dose de 20 mg une fois par jour, les concentrations moyennes géométriques (intervalle de 90 %) aux intervalles entre les différents moments de prélèvement et représentant approximativement les concentrations maximales et minimales au cours des intervalles posologiques, sont résumés au Tableau 13.

Tableau 13 : Statistiques résumées (moyenne géométrique [intervalle de 90 %]) des concentrations plasmatiques du rivaroxaban à l'état d'équilibre (mcg/L) en fonction du schéma posologique et de l'âge

Intervalles de temps								
1x/j.	N	12 à < 18 ans	N	6 à < 12 ans				
2,5-4 h post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
2x/j.	N	6 à < 12 ans	N	2 à < 6 ans	N	6 mois à < 2 ans		
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
3x/j.	N	2 à < 6 ans	N	0 à < 2 ans	N	6 mois à < 2 ans	N	0 à < 6 mois
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

1x/j. = une fois par jour ; 2x/j. = deux fois par jour ; 3x/j. = trois fois par jour ; n.c. = non calculé

Les valeurs en dessous de la limite de quantification (LLOQ, Lower Limit Of Quantification) ont été remplacées par 1/2 LLOQ pour le calcul des statistiques (LLOQ = 0,5 mcg/L).

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 dans l'indication de prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire 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.

Le rivaroxaban a été testé chez des rats juvéniles pendant une durée de traitement allant jusqu'à 3 mois et commençant au jour 4 après la naissance montrant une augmentation, non dose dépendante, d'hémorragies péri-insulaire. Aucun signe de toxicité spécifique à un organe cible n'a été observé.

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

Comprimés écrasés

Les comprimés de rivaroxaban écrasés sont stables dans l'eau et la compote de pomme pendant un maximum de 4 heures.

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

Boîtes contenant 10, 14, 28, 42 ou 98 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium

Boîtes contenant 10 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium perforées pour délivrance à l'unité

Conditionnements multiples contenant 10 boîtes de 10 x 1 (100 comprimés pelliculés) conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium perforées pour délivrance à l'unité

Boîtes contenant 14 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/feuille d'aluminium

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 et manipulation

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

Ecrasement de comprimés

Les comprimés de rivaroxaban peuvent être écrasés et mis en suspension dans 50 mL d'eau, puis être administrés au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde de gastrostomie après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. La sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Puisque l'absorption du rivaroxaban dépend du site de libération du médicament, il convient d'éviter l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac, car cela peut entraîner une absorption réduite et, de ce fait, une exposition réduite au médicament. Après l'administration du comprimé écrasé de rivaroxaban à 15 mg ou à 20 mg, la dose doit être immédiatement suivie d'une alimentation entérale.

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/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

Excipient à effet notable

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

Adultes

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 ≥ 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).

Population pédiatrique

Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention des récurrences sous forme d'ETE, chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans et pesant plus de 50 kg, après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes

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 chez les adultes

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 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 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.

Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'ETEV chez les enfants et les adolescents

Le traitement par Xarelto chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans doit être instauré après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale (voir rubrique 5.1).

Pour les enfants et les adolescents, la dose est calculée en fonction du poids corporel :

- Poids corporel de 50 kg ou plus :
Une dose de 20 mg de rivaroxaban une fois par jour est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.
- Poids corporel de 30 à 50 kg :
Une dose de 15 mg de rivaroxaban une fois par jour est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.

- Pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 30 kg, il faut se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du Xarelto granulés pour suspension buvable.

Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose régulièrement réévaluée afin de s'assurer du maintien de la dose thérapeutique. Les ajustements de dose doivent être fait uniquement sur la base de changements du poids corporel.

Chez les enfants et les adolescents, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 mois. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 12 mois si cela s'avère cliniquement nécessaire. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants pour étayer une réduction de la dose après six mois de traitement. Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement au-delà de 3 mois doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible après s'en être rendu compte, mais uniquement s'il s'agit du jour même que l'oubli. Si cela n'est pas possible, le patient doit sauter la dose en question et poursuivre en prenant la dose suivante comme prescrit. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto

- 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 $\leq 3,0$.
- Traitement d'une TVP, d'une EP et prévention des récurrences chez les adultes et traitements des ETEV et prévention des récurrences dans la population pédiatriques :
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).

Population pédiatrique :

Les enfants qui passent de Xarelto à un AVK doivent poursuivre Xarelto pendant 48 heures après la première dose d'AVK. Après 2 jours d'administration concomitante, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante prévue de Xarelto. Il est conseillé de poursuivre l'administration conjointe de Xarelto et d'AVK jusqu'à ce que la valeur de l'INR soit $\geq 2,0$. Une fois que Xarelto a été arrêté, l'INR peut être mesuré de manière fiable 24 heures après la dernière dose (voir ci-dessus et rubrique 4.5).

Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto

Chez les patients adultes et pédiatriques 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

Arrêtez Xarelto et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Adultes

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).

Population pédiatrique

- Enfants et adolescents atteints d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m²) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire, selon les données disponibles pour les adultes et les données limitées disponibles chez les patients pédiatriques (voir rubrique 5.2).
- Enfants et adolescents atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²) : Xarelto n'est pas recommandé car aucune donnée clinique n'est disponible (voir rubrique 4.4).

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). Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Poids

Aucun ajustement posologique pour les adultes (voir rubrique 5.2)

Pour les patients pédiatriques, la dose est déterminée en fonction du poids corporel.

Sexe

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

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).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication de prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans dans des indications autres que le traitement des ETEV et la prévention des récurrences sous forme d'ETEV.

Mode d'administration

Adultes

Xarelto est pour usage par voie orale.

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

Ecrasement des comprimés

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 écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique (voir rubriques 5.2 et 6.6).

Enfants et adolescents pesant plus de 50 kg

Xarelto est pour usage par voie orale.

Il doit être conseillé au patient d'avaler le comprimé avec un liquide. Le comprimé peut également être pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être pris à intervalles d'environ 24 heures.

Dans le cas où le patient recrache immédiatement la dose ou s'il vomit dans les 30 minutes après avoir reçu la dose, une nouvelle dose doit être administrée. Cependant, si le patient vomit plus de 30 minutes après la dose, on n'administrera pas de nouvelle dose et la dose suivante sera prise comme prévu.

Le comprimé ne doit pas être divisé dans le but d'administrer une partie de dose du comprimé.

Ecrasement des comprimés

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler les comprimés entiers, on utilisera Xarelto granulés pour suspension buvable.

Si la suspension buvable n'est pas immédiatement disponible, lorsque des doses de 15 mg ou de 20 mg de rivaroxaban sont prescrites, elles peuvent être préparées en écrasant le comprimé de 15 mg ou 20 mg et en le mélangeant avec de l'eau ou de la compote de pomme immédiatement avant l'utilisation et l'administration par voie orale.

Le comprimé écrasé peut être administré par une sonde naso-gastrique ou une sonde de gastrostomie (voir rubriques 5.2 et 6.6).

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, anévrysmes 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 (voir rubrique 4.9).

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)

Population pédiatrique

Il y a peu de données chez les enfants avec des thromboses des veines et des sinus cérébraux ayant une infection du SNC (voir rubrique 5.1). Le risque de saignement doit être évalué attentivement avant et pendant le traitement par le rivaroxaban.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère chez des patients adultes (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). Xarelto n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²) car aucune donnée clinique n'est disponible.

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. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants recevant de façon concomitante un traitement systémique par de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 et de la P-gp (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 atteints de cancer

Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignements et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être évalué par rapport au risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer actif, en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant le traitement par le rivaroxaban.

Chez les patients atteints de néoplasmes malins à haut risque de saignements, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients porteurs de valves artificielles

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé dans le cadre d'une thromboprophylaxie chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT). 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 présentant un syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) incluant le rivaroxaban ne sont pas recommandés chez les patients présentant des antécédents de thrombose chez lesquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients positifs aux trois tests antiphospholipides (anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux plus élevés de récurrences d'événements thrombotiques que ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

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 et il convient d'évaluer ce délai par rapport à l'urgence d'une procédure diagnostique.

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 adultes 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.

Aucune donnée n'est disponible concernant la synchronisation du placement ou retrait du cathéter neuraxial chez les enfants qui sont sous Xarelto. Dans ce cas, il convient d'arrêter le rivaroxaban et d'envisager une anticoagulation parentérale à courte durée d'action.

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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'ampleur des interactions dans la population pédiatrique est inconnue.

Les données d'interaction ci-dessous, recueillies chez des adultes, et les avertissements signalés à la rubrique 4.4 doivent être pris en compte pour la population pédiatrique.

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, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée 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 pivots de phase III (voir Tableau 1).

Au total, 69 608 patients adultes inclus dans 19 études de phase III et 488 patients pédiatriques inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III ont été exposés au rivaroxaban.

Tableau 1 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III menées dans la population adulte et pédiatrique

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 Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETEVE et prévention des récurrences sous forme d'ETEVE chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 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 athérombotiques 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 athérombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	18 244	5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls	47 mois
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

** Dans l'étude VOYAGER PAD

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 dans la population adulte et pédiatrique

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
Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % 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**
	8,38 pour 100 patient-années#	0,74 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

*** Une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

Dans l'étude VOYAGER PAD

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto chez les patients adultes et pédiatriques 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 adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études pédiatriques de phase II et deux études pédiatriques de phase III

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) ^A Thrombopénie			
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique Oedème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie à éosinophiles	
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A	Sécheresse buccale			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines ^A , élévation des γ -GT ^A	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
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	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités ^A	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie ^B), 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 Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Oedème localisé ^A		
Investigations				
	Élévation de la LDH ^A , de la lipase ^A , de l'amylase ^A			

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

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 récurrences

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 dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable médicamenteux n'a été identifié à la suite de l'analyse de ces études.

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, ou une néphropathie liée aux anticoagulants 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.

Population pédiatrique

Traitement des ETEV et prévention des récurrences d'ETEV

L'évaluation de la sécurité chez les enfants et les adolescents repose sur les données de sécurité issues de deux études de phase II et d'une étude de phase III ouvertes, contrôlées par un comparateur actif, menées chez des patients pédiatriques âgés de 0 à moins de 18 ans. Les résultats obtenus quant à la sécurité étaient généralement similaires entre le rivaroxaban et le comparateur dans les différents groupes d'âges pédiatriques. Globalement, le profil de sécurité chez les 412 enfants et adolescents traités par rivaroxaban était semblable à celui observé dans la population adulte et cohérent entre les sous-groupes d'âges, bien que l'évaluation soit limitée par le faible nombre de patients.

Chez les patients pédiatriques, le mal de tête (très fréquent, 16,7 %), la fièvre (très fréquent, 11,7 %), l'épistaxis (très fréquent, 11,2 %), les vomissements (très fréquent, 10,7 %), la tachycardie (fréquent, 1,5 %), l'augmentation de la bilirubine (fréquent, 1,5 %) et l'augmentation de la bilirubine conjuguée (peu fréquent, 0,7 %) ont été rapportés plus fréquemment que chez les adultes. Comme cela a été le cas dans la population

adulte, une ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquent) des adolescentes après l'apparition de leurs premières règles. La thrombocytopénie telle qu'observée pendant la période post-marketing dans la population adulte était fréquente (4,6 %) dans les études cliniques menées en pédiatrie. Les effets indésirables médicamenteux observés chez les patients pédiatriques étaient principalement d'intensité légère à modérée.

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

Chez les adultes, de rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). Les données disponibles chez les enfants sont limitées. 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 chez les adultes. Cependant, aucune donnée n'est disponible concernant les doses supratherapeutiques chez les enfants.

Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible pour les adultes, mais son utilisation n'est pas établie chez les enfants (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha).

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 chez les adultes. La demi-vie chez les enfants, qui est estimée selon des approches de modélisation de la population pharmacocinétique (popPK), est plus courte (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 soit d'un agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les adultes et chez les enfants traités 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 adultes traités par le rivaroxaban. Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de ces agents chez les enfants traités par 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).

Population pédiatrique

Les tests du TQ (réactif néoplastine), du TCA et de l'anti-Xa (réalisé avec un test quantitatif calibré) montrent une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques observées chez les enfants. La corrélation entre l'activité anti-Xa par rapport aux concentrations plasmatique est linéaire, avec une pente proche de 1. On peut cependant observer des variations individuelles avec des valeurs de l'activité anti-facteur Xa supérieures ou inférieures par rapport aux concentrations plasmatiques correspondantes. Il n'y a pas lieu d'instaurer une surveillance routinière des paramètres de la coagulation pendant le traitement clinique par rivaroxaban. Cependant, si cliniquement indiqué, les concentrations de rivaroxaban peuvent être mesurées par un test quantitatif calibré anti-facteur Xa en mcg/L (voir tableau 13 dans la rubrique 5.2 pour

connaître les fourchettes des concentrations plasmatiques de rivaroxaban observées chez les enfants). La limite inférieure des quantifications doit être prise en compte lorsque l'on utilise un test anti-Xa pour quantifier les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les enfants. Aucun seuil n'a été établi pour les événements d'efficacité et de sécurité.

Efficacité et sécurité cliniques

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

Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban 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 du rivaroxaban 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.

Le rivaroxaban 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	Rivaroxaban 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Warfarine ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	HR (IC à 95%) Valeur de p, test de supériorité
AVC et embolies systémiques hors SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
AVC, embolies systémiques hors SNC et décès d'origine vasculaire	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
AVC, embolies systémiques hors SNC, décès d'origine vasculaire et infarctus du myocarde	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
AVC	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolies systémiques hors SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarctus du myocarde	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 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^{a)}		
Posologie	Rivaroxaban 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée)	Warfarine ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0)	HR (IC à 95%) Valeur de p
	Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	
Événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Événements hémorragiques majeurs	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Décès par hémorragie*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hémorragie affectant un organe critique*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hémorragie intracrânienne*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Chute du taux d'hémoglobine*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusion de 2 unités ou plus de concentrés de globules rouges ou de sang total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalité toutes causes confondues	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 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, 6 704 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, le score CHADS2 moyen était de 1,9 et le score HAS-BLED moyen était 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.

Dans une étude post-autorisation, non interventionnelle, menée chez plus de 162 000 patients dans quatre pays, le rivaroxaban a été prescrit pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire. Le taux d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques était de 0,70 (IC 95 % : 0,44 - 1,13) pour 100 patients-années. Les hémorragies conduisant à une hospitalisation sont survenues à des taux d'événements pour 100 années-patients de 0,43 (IC 95 % 0,31 - 0,59) pour les hémorragies intracrâniennes, de 1,04 (IC 95 % 0,65 - 1,66) pour les hémorragies gastro-intestinales, de 0,41 (IC 95 % 0,31 - 0,53) pour les hémorragies urogénitales et de 0,40 (IC 95 % 0,25 - 0,65) pour les autres hémorragies.

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 du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban 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 rivaroxaban 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 rivaroxaban à 20 mg en une prise par jour et par rivaroxaban 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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 1 731	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 1 718
Récidive d'ETE* symptomatique	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1%)	0
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8%)	20 (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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 2 419	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 2 413
Récidive d'ETE ^V * symptomatique	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	23 (1%)	20 (0,8%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP et TVP symptomatiques	0	2 ($< 0,1\%$)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Événements hémorragiques majeurs	26 (1,1%)	52 (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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
Récidive d'ETE [*] symptomatique	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	43 (1%)	38 (0,9%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP et TVP symptomatiques	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Événements hémorragiques majeurs	40 (1,0%)	72 (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'évènements thromboemboliques veineux	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban ^{a)} 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
Récidive d'ETE ^V * symptomatique	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Récidive de TVP symptomatique	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Évènements hémorragiques majeurs	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	32 (5,4%)	7 (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 rivaroxaban 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 rivaroxaban 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	Rivaroxaban 20 mg une fois par jour N = 1 107	Rivaroxaban 10 mg une fois par jour N = 1 127	AAS 100 mg une fois par jour 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 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Récidive d'EDEV symptomatique, IDM, AVC ou embolie systémique hors SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Événements hémorragiques majeurs	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Récidive d'EDEV symptomatique ou saignement majeur (bénéfice clinique net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

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

+ Rivaroxaban 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)

++ Rivaroxaban 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.

Dans une étude post-autorisation, non interventionnelle, menée dans 4 pays chez plus de 40 000 patients sans antécédents de cancer, le rivaroxaban a été prescrit pour le traitement ou la prévention de la TVP et de l'EP. Les taux d'événements pour 100 patients-années pour les événements TEV/thromboemboliques symptomatiques/cliniquement apparents conduisant à une hospitalisation variaient de 0,64 (IC 95 % 0,40 - 0,97) au Royaume-Uni à 2,30 (IC 95 % 2,11 - 2,51) en Allemagne. Les hémorragies conduisant à une hospitalisation sont survenues à des taux d'événements pour 100 patients-années de 0,31 (IC 95 % 0,23 - 0,42) pour les hémorragies intracrâniennes, de 0,89 (IC 95 % 0,67 - 1,17) pour les hémorragies gastro-intestinales, de 0,44 (IC 95 % 0,26 - 0,74) pour les hémorragies urogénitales et de 0,41 (IC 95 % 0,31 - 0,54) pour les autres hémorragies.

Population pédiatrique

Traitement des ETEVE et prévention des récurrences sous forme d'ETEVE chez les patients pédiatriques

Un total de 727 enfants présentant des ETEVE aigus confirmés, parmi lesquels 528 avaient reçu du rivaroxaban, ont été étudiés dans 6 études pédiatriques multicentriques ouvertes. Une administration ajustée selon le poids à des patients âgés de 0 à moins de 18 ans a entraîné une exposition au rivaroxaban similaire à celle observée chez les adultes atteints de TVP traités par rivaroxaban 20 mg une fois par jour, comme le confirme l'étude de phase III (voir rubrique 5.2).

L'étude EINSTEIN Junior était une étude clinique de phase III, randomisée, contrôlée par comparateur actif, ouverte et multicentrique, menée auprès de 500 patients pédiatriques (âgés de 0 à < 18 ans) et présentant des ETEVE aigus confirmés. L'étude comptait 276 enfants âgés de 12 à < 18 ans, 101 enfants âgés de 6 à < 12 ans, 69 enfants âgés de 2 à < 6 ans et 54 enfants âgés < 2 ans.

Le type d'ETEVE ont été classés comme étant un ETEVE lié au cathéter veineux central (ETEVE-CVC ; 90/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 37/165 patients dans le groupe comparateur), des thromboses des veines et des sinus cérébraux (TVSC ; 74/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 43/165 patients dans le groupe comparateur) et tout autre événement y compris une TVP et une EP (ETEVE-non CVC ; 171/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 85/165 patients dans le groupe comparateur). Le type de thrombose le plus fréquemment représenté était un ETEVE-non CVC chez les enfants âgés de 12 à < 18 ans (211 enfants, soit 76,4 %), une TVSC chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans et les enfants âgés de 2 à < 6 ans (48 enfants, soit 47,5 %, et 35 enfants, soit 50,7 %, respectivement) et un ETEVE-CVC chez les enfants âgés de < 2 ans (37 enfants, soit 68,5 %). Il n'y a pas eu d'enfant de < 6 mois présentant une TVSC dans le groupe rivaroxaban. 22 des patients ayant une TVSC avaient une infection du SNC (13 patients dans le groupe rivaroxaban et 9 patients dans le groupe comparateur).

L'ETEVE était provoqué par des facteurs de risque persistants, transitoires ou à la fois persistants et transitoires chez 438 enfants (87,6 %).

Les patients ont reçu un traitement initial par des doses thérapeutiques d'HNF, d'HBPM ou de fondaparinux pendant au moins 5 jours et ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit des doses de rivaroxaban ajustées en fonction du poids corporel, soit un comparateur (héparines, AVK) pendant une période de traitement principale de 3 mois (1 mois pour les enfants âgés de < 2 ans avec ETEVE-CVC). Une fois la période de traitement principale terminée, l'examen d'imagerie diagnostique qui avait été réalisé en début d'étude était répété, s'il était cliniquement envisageable. Le traitement à l'étude pouvait être arrêté à ce stade, ou poursuivi à la discrétion de l'investigateur pendant une durée pouvant aller jusqu'à 12 mois au total (jusqu'à 3 mois pour les enfants âgés de < 2 ans avec ETEVE-CVC).

Le critère principal d'efficacité était la récurrence sous forme d'ETEVE symptomatiques. Le critère principal de tolérance était un critère composite associant saignement majeur et saignement non majeur cliniquement pertinent (SNMCP). Tous les critères d'efficacité et de sécurité ont été confirmés au niveau central par un

comité indépendant soumis à l'aveugle quant à l'attribution du traitement. Les résultats d'efficacité et de sécurité sont présentés dans les Tableaux 11 et 12 ci-dessous.

Des récurrences sous la forme d'ETEVS sont survenues dans le groupe Xarelto chez 4 des 335 patients et, dans le groupe comparateur, chez 5 des 165 patients. Le critère composite réunissant saignement majeur et SNMCP a été rapporté chez 10 des 329 patients traités par Xarelto (3%) et chez 3 des 162 patients traités par le comparateur (1,9%). Un bénéfice clinique net (récurrence sous forme d'ETEVS symptomatiques plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté dans le groupe Xarelto chez 4 des 335 patients et, dans le groupe comparateur, chez 7 des 165 patients. La normalisation de la charge thrombotique lors d'examens d'imagerie répétés est apparue chez 128 des 335 patients sous Xarelto et chez 43 des 165 patients recevant le comparateur. Ces résultats étaient généralement similaires entre les différents groupes d'âges. Dans le groupe rivaroxaban 119 enfants (36,2%) ont présenté un saignement apparu sous traitement contre 45 enfants (27,8%) dans le groupe comparateur.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité à la fin de la période de traitement principale

Événement	Xarelto N = 335*	Comparateur N = 165*
Récurrence sous forme d'ETEVS (critère principal d'efficacité)	4 (1,2 %, IC à 95 % 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, IC à 95 % 1,2 % - 6,6 %)
Composite : récurrences sous forme d'ETEVS symptomatique + détérioration asymptomatique lors d'examens d'imagerie répétés	5 (1,5 %, IC à 95 % 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, IC à 95 % 1,6 % – 7,6 %)
Composite : récurrences sous forme d'ETEVS symptomatique + détérioration asymptomatique + aucun changement lors d'examens d'imagerie répétés	21 (6,3 %, IC à 95 % 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, IC à 95 % 7,3 % – 17,4 %)
Normalisation lors d'examens d'imagerie répétés	128 (38,2 %, IC à 95 % 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, IC à 95 % 19,8 % - 33,0 %)
Composite : récurrences sous forme d'ETEVS symptomatiques + saignement majeur (bénéfice clinique net)	4 (1,2 %, IC à 95 % 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, IC à 95 % 2,0 % - 8,4 %)
Embolie pulmonaire fatale ou non fatale	1 (0,3 %, IC à 95 % 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, IC à 95 % 0,0 % – 3,1 %)

*FAS = ensemble complet d'analyse (Full Analysis Set), tous les enfants qui ont été randomisés

Tableau 12 : Résultats de sécurité à la fin de la période de traitement principale

	Xarelto N = 329*	Comparateur N = 162*
Composite : saignement majeur + SNMCP (critère principal de tolérance)	10 (3,0 %, IC à 95 % 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, IC à 95 % 0,5 % - 5,3 %)
Saignement majeur	0 (0,0 %, IC à 95 % 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, IC à 95 % 0,2 % - 4,3 %)
Tout saignement apparu pendant le traitement	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF = ensemble d'analyse de sécurité (Safety Analysis Set), tous les enfants qui ont été randomisés et ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude

Le profil d'efficacité et de sécurité du rivaroxaban était largement similaire entre la population pédiatrique avec ETEVS et la population adulte avec TVP/EP, néanmoins, la proportion de sujets présentant un saignement était plus élevée dans la population pédiatrique avec ETEVS comparé à la population adulte avec TVP/EP.

Patients à haut risque d'événements thromboemboliques présentant un syndrome des antiphospholipides positif aux trois tests

Dans le cadre d'une étude sponsorisée, menée par un investigateur indépendant, multicentrique, randomisée en ouvert avec adjudication en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients présentant des antécédents de thrombose auxquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (patients triple-positifs à l'ensemble des 3 tests antiphospholipides: anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements thromboemboliques survenus chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg [15 mg pour les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min] et 61, de la warfarine (INR 2.0- 3.0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés sous rivaroxaban (4 accidents ischémiques cérébraux et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés sous warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté des saignements majeurs.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a 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

Les informations suivantes sont basées sur les données recueillies auprès des adultes.

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.

Population pédiatrique

Les enfants ont reçu le comprimé de rivaroxaban ou la suspension buvable pendant ou peu de temps après leur repas ou leur alimentation, avec une quantité de liquide type afin de veiller à la bonne administration du médicament chez les enfants. Comme chez les adultes, le rivaroxaban est rapidement absorbé après administration orale sous forme de comprimé ou de granulés pour suspension buvable chez les enfants.

Aucune différence n'a été observée dans la vitesse d'absorption ou dans l'importance de l'absorption entre le comprimé et les granulés pour suspension buvable. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse à des enfants n'est disponible si bien qu'on ignore quelle est la biodisponibilité absolue du rivaroxaban chez les enfants. Une diminution de la biodisponibilité relative a été identifiée pour les doses croissantes (en mg/kg de poids corporel), ce qui suggère qu'il existe des limitations dans l'absorption pour les doses plus élevées, même lorsqu'elles sont prises avec de la nourriture.

Les comprimés de Xarelto 20 mg doivent être pris au cours de l'alimentation ou d'un repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez les adultes 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.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible quant au taux de liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques chez les enfants. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse de rivaroxaban à des enfants n'est disponible. Le V_{eq} estimé via un modèle de population PK chez les enfants (fourchette d'âges comprise entre 0 et < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrit au moyen d'une fonction allométrique, avec une moyenne de 113 L pour un sujet ayant un poids corporel de 82,8 kg.

Biotransformation et élimination

Chez les adultes, 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.

Population pédiatrique

Aucune donnée spécifique aux enfants n'est disponible concernant le métabolisme. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse de rivaroxaban à des enfants n'est disponible. La CL estimée via un modèle de population PK chez les enfants (fourchette d'âges comprise entre 0 et < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrite au moyen d'une fonction allométrique, avec une moyenne de 8 L/h pour un sujet ayant un poids corporel de 82,8 kg. Les valeurs moyennes géométriques concernant les demi-vies ($t_{1/2}$) du devenir du médicament estimées via un modèle de population PK diminuent au fur et à mesure que l'âge diminue et sont comprises entre 4,2 h chez les adolescents et 3 h environ chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, pour chuter à 1,9 et 1,6 h chez les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans et moins de 6 mois, respectivement.

Populations particulières

Sexe

Chez les adultes, aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences significatives dans l'exposition au rivaroxaban entre les enfants de sexe masculin et les enfants de sexe féminin.

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

Chez les adultes, 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.

Chez les enfants, le rivaroxaban est administré en fonction du poids corporel. Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence d'influence pertinente d'un poids trop faible ou d'une obésité sur l'exposition au rivaroxaban chez les enfants.

Différences inter-ethniques

Chez les adultes, 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.

Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences inter-ethniques pertinentes sur l'exposition au rivaroxaban chez les enfants japonais, chinois ou asiatiques en dehors du Japon ou de la Chine par rapport à la population pédiatrique respective globale.

Insuffisance hépatique

Chez les patients cirrhotiques adultes 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).

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Chez les adultes, 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).

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²).

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).

Chez les patients pédiatriques qui présentent des ETEV aigus et reçoivent du rivaroxaban ajusté en fonction du poids corporel induisant une exposition similaire à celle observée chez les adultes présentant une TVP et recevant une dose de 20 mg une fois par jour, les concentrations moyennes géométriques (intervalle de 90 %) aux intervalles entre les différents moments de prélèvement et représentant approximativement les concentrations maximales et minimales au cours des intervalles posologiques, sont résumés au Tableau 13.

Tableau 13 : Statistiques résumées (moyenne géométrique [intervalle de 90 %]) des concentrations plasmatiques du rivaroxaban à l'état d'équilibre (mcg/L) en fonction du schéma posologique et de l'âge

Intervalles de temps								
1x/j.	N	12 à < 18 ans	N	6 à < 12 ans				
2,5-4 h post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
2x/j.	N	6 à < 12 ans	N	2 à < 6 ans	N	6 mois à < 2 ans		
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
3x/j.	N	2 à < 6 ans	N	0 à < 2 ans	N	6 mois à < 2 ans	N	0 à < 6 mois
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

1x/j. = une fois par jour ; 2x/j. = deux fois par jour ; 3x/j. = trois fois par jour ; n.c. = non calculé

Les valeurs en dessous de la limite de quantification (LLOQ, Lower Limit Of Quantification) ont été remplacées par 1/2 LLOQ pour le calcul des statistiques (LLOQ = 0,5 mcg/L).

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 dans l'indication de prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire 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.

Le rivaroxaban a été testé chez des rats juvéniles pendant une durée de traitement allant jusqu'à 3 mois et commençant au jour 4 après la naissance montrant une augmentation, non dose dépendante, d'hémorragies péri-insulaire. Aucun signe de toxicité spécifique à un organe cible n'a été observé.

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

Comprimés écrasés

Les comprimés de rivaroxaban écrasés sont stables dans l'eau et la compote de pomme pendant un maximum de 4 heures.

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

Boîtes contenant 10, 14, 28 ou 98 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium

Boîtes contenant 10 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium perforées pour délivrance à l'unité

Conditionnements multiples contenant 10 boîtes de 10 x 1 (100 comprimés pelliculés) conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium perforées pour délivrance à l'unité

Boîtes contenant 14 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/feuille d'aluminium

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 et manipulation

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

Ecrasement de comprimés

Les comprimés de rivaroxaban peuvent être écrasés et mis en suspension dans 50 mL d'eau, puis être administrés au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde de gastrostomie après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. La sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Puisque l'absorption du rivaroxaban dépend du site de libération du médicament, il convient d'éviter l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac, car cela peut entraîner une absorption réduite et, de ce fait, une exposition réduite au médicament. Après l'administration du comprimé écrasé de rivaroxaban à 15 mg ou à 20 mg, la dose doit être immédiatement suivie d'une alimentation entérale.

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/1/08/472/017-021, 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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimés pelliculés

Xarelto 20 mg comprimés pelliculés

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 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 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

Arrêtez Xarelto et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral 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

Le kit d'initiation de traitement par Xarelto ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 0 à 18 ans, car il est spécifiquement conçu pour le traitement des patients adultes. Il n'est donc pas adapté à une utilisation chez des patients pédiatriques.

Mode d'administration

Xarelto est pour usage par voie orale.

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

Ecrasement des comprimés

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 écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique (voir rubriques 5.2 et 6.6).

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, anévrysmes 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 (voir rubrique 4.9).

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 atteints de cancer

Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignements et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être évalué par rapport au risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer actif, en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant le traitement par le rivaroxaban.

Chez les patients atteints de néoplasmes malins à haut risque de saignements, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients porteurs de valves artificielles

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé dans le cadre d'une thromboprophylaxie chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT). 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 un syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) incluant le rivaroxaban ne sont pas recommandés chez les patients présentant des antécédents de thrombose chez lesquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients positifs aux trois tests antiphospholipides (anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux plus élevés de récurrences d'événements thrombotiques que ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 clinique 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, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée 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 pivots de phase III (voir Tableau 1).

Au total, 69 608 patients adultes inclus dans 19 études de phase III et 488 patients pédiatriques inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III ont été exposés au rivaroxaban.

Tableau 1 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III menées dans la population adulte et pédiatrique

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 Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETEVE et prévention des récurrences sous forme d'ETEVE chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 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
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

** Dans l'étude VOYAGER PAD

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 dans la population adulte et pédiatrique

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
Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % 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**
	8,38 pour 100 patient-années [#]	0,74 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

*** Une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

Dans l'étude VOYAGER PAD

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto chez les patients adultes et pédiatriques 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 adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études pédiatriques de phase II et deux études pédiatriques de phase III

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) ^A , Thrombopénie			
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique, Oedème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, Syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie à éosinophiles	
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A	Sécheresse buccale			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Elévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines ^A , élévation des γ -GT ^A	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
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	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités ^A	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie ^B), 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 Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Oedème localisé ^A		
Investigations				
	Elévation de la LDH ^A , de la lipase ^A , de l'amylase ^A			

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

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 dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable médicamenteux n'a été identifié à la suite de l'analyse de ces études.

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, ou une néphropathie liée aux anticoagulants 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 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). 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.

Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha). 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 soit d'un agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit 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), doit être envisagée. 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 du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban 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 rivaroxaban 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'ETEVE (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 rivaroxaban à 20 mg en une prise par jour et par rivaroxaban 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'ETEVE, 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	Rivaroxaban^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 1 731	Énoxaparine/AVK^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 1 718
Récurrence d'ETEVE* symptomatique	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Récurrence sous forme d'EP symptomatique	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Récurrence sous forme de TVP symptomatique	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1%)	0
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	4 (0,2%)	6 (0,3%)

Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8%)	20 (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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 2 419	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 2 413
Récidive d'EDEV* symptomatique	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	23 (1%)	20 (0,8%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP et TVP symptomatiques	0	2 ($< 0,1\%$)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Evènements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Événements hémorragiques majeurs	26 (1,1%)	52 (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	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
Récidive d'EDEV* symptomatique	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	43 (1%)	38 (0,9%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP et TVP symptomatiques	1 ($< 0,1\%$)	2 ($< 0,1\%$)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Evènements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4%)	412 (10,0%)

Événements hémorragiques majeurs	40 (1,0%)	72 (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	Rivaroxaban ^{a)} 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
Récidive d'ETE ^v * symptomatique	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Récidive de TVP symptomatique	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Événements hémorragiques majeurs	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	32 (5,4%)	7 (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 rivaroxaban 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 rivaroxaban 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	Rivaroxaban 20 mg une fois par jour N = 1 107	Rivaroxaban 10 mg une fois par jour N = 1 127	AAS 100 mg une fois par jour 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 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Récidive d'EDEV symptomatique, IDM, AVC ou embolie systémique hors SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Événements hémorragiques majeurs	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Récidive d'EDEV symptomatique ou saignement majeur (bénéfice clinique net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

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

+ Rivaroxaban 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)

++ Rivaroxaban 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.

Dans une étude post-autorisation, non interventionnelle, menée dans 4 pays chez plus de 40 000 patients sans antécédents de cancer, le rivaroxaban a été prescrit pour le traitement ou la prévention de la TVP et de l'EP. Les taux d'événements pour 100 patients-années pour les événements TEV/thromboemboliques symptomatiques/cliniquement apparents conduisant à une hospitalisation variaient de 0,64 (IC 95 % 0,40 - 0,97) au Royaume-Uni à 2,30 (IC 95 % 2,11 - 2,51) en Allemagne. Les hémorragies conduisant à une hospitalisation sont survenues à des taux d'événements pour 100 patients-années de 0,31 (IC 95 % 0,23 - 0,42) pour les hémorragies intracrâniennes, de 0,89 (IC 95 % 0,67 - 1,17) pour les hémorragies gastro-intestinales, de 0,44 (IC 95 % 0,26 - 0,74) pour les hémorragies urogénitales et de 0,41 (IC 95 % 0,31 - 0,54) pour les autres hémorragies.

Patients à haut risque d'événements thromboemboliques présentant un syndrome des antiphospholipides positif aux trois tests

Dans le cadre d'une étude sponsorisée, menée par un investigateur indépendant, multicentrique, randomisée en ouvert avec adjudication en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients présentant des antécédents de thrombose auxquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (patients triple-positifs à l'ensemble des 3 tests antiphospholipides: anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements thromboemboliques survenus chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg [15 mg pour les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min] et 61, de la warfarine (INR 2.0- 3.0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés sous rivaroxaban (4 accidents ischémiques cérébraux et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés sous warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté des saignements majeurs.

Population pédiatrique

Le kit d'initiation de traitement par Xarelto est spécifiquement conçu pour le traitement des patients adultes. Il n'est donc pas adapté à une utilisation chez des patients pédiatriques.

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 rivaroxaban 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 rivaroxaban 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 rivaroxaban 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.

Le rivaroxaban 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. Le rivaroxaban 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

Le kit d'initiation de traitement par Xarelto est spécifiquement conçu pour le traitement des patients adultes. Il n'est donc pas adapté à une utilisation chez des patients pédiatriques.

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

Comprimés écrasés

Les comprimés de rivaroxaban écrasés sont stables dans l'eau et la compote de pomme pendant un maximum de 4 heures.

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:

Etui portefeuille contenant 49 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium:

42 comprimés pelliculés de 15 mg et 7 comprimés pelliculés de 20 mg.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Ecrasement de comprimés

Les comprimés de rivaroxaban peuvent être écrasés et mis en suspension dans 50 mL d'eau, puis être administrés au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde de gastrostomie après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. La sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Puisque l'absorption du rivaroxaban dépend du site de libération du médicament, il convient d'éviter l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac, car cela peut entraîner une absorption réduite et, de ce fait, une exposition réduite au médicament. Après l'administration d'un comprimé écrasé de rivaroxaban à 15 mg ou à 20 mg, la dose doit être immédiatement suivie d'une alimentation entérale.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

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>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 1 mg/mL granulés pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les granulés contiennent 19,7 mg de rivaroxaban par gramme.

Chaque flacon contient 51,7 mg de rivaroxaban ou 103,4 mg de rivaroxaban.

Après reconstitution, la suspension buvable contient 1 mg de rivaroxaban par mL.

Excipient à effet notable

Chaque mL de suspension buvable reconstituée contient 1,8 mg de benzoate de sodium (E 211), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable

Granulés blancs

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE_V) et prévention des récurrences sous forme d'ETE_V, chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons et les jeunes enfants, les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose et la fréquence d'administration sont déterminées en fonction du poids corporel (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Dose recommandée pour l'utilisation de Xarelto chez les patients pédiatriques, depuis les nouveau-nés nés à terme (après au moins 10 jours d'alimentation orale et pesant au moins 2,6 kg) jusqu'aux enfants âgés de moins de 18 ans

Poids corporel [kg]		Schéma Dose de rivaroxaban			Dose quotidienne totale	Seringue bleue adaptée
		(1 mg de rivaroxaban correspond à 1 mL de suspension)				
Min	Max	1 fois par jour	2 fois par jour	3 fois par jour		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 mL
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 mL
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 mL
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 mL
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 mL
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 mL
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 mL
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 mL
12	< 30	5 mg			10 mg	5 mL ou 10 mL
30	< 50	15 mg			15 mg	10 mL
≥ 50		20 mg			20 mg	10 mL

Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose régulièrement réévaluée, en particulier chez les enfants pesant moins de 12 kg, afin de s'assurer du maintien de la dose thérapeutique. Les ajustements de dose doivent être faits uniquement sur la base de changements du poids corporel.

Fréquence d'administration :

- *Pour un schéma à une prise par jour*
Les doses doivent être prises en respectant un intervalle de 24 heures environ.
- *Pour un schéma à deux prises par jour*
Les doses doivent être prises en respectant un intervalle de 12 heures environ.
- *Pour un schéma à trois prises par jour*
Les doses doivent être prises en respectant un intervalle de 8 heures environ.

Pour les patients dont le poids corporel est compris entre au moins 2,6 kg et moins de 30 kg, seule la suspension buvable doit être utilisée. Il ne faut pas diviser les comprimés de Xarelto ou utiliser les comprimés Xarelto de plus faible dose dans le but de les administrer à des enfants pesant moins de 30 kg. Pour les patients pesant au moins 30 kg, la suspension buvable ou les comprimés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto peuvent être administrés une fois par jour.

La suspension buvable de Xarelto est fournie avec des seringues bleues (seringue pour administration orale) de 1 mL, 5 mL ou 10 mL munies d'un adaptateur. Pour s'assurer de délivrer la dose exacte, il est recommandé d'utiliser les seringues bleues comme suit (voir tableau 1):

- La seringue bleue de 1 mL (avec graduations de 0,1 mL) doit être utilisée chez les patients pesant moins de 4 kg
- La seringue bleue de 5 mL (avec graduations de 0,2 mL) peut être utilisée chez les patients pesant de 4 kg à moins de 30 kg
- La seringue bleue de 10 mL (avec graduations de 0,5 mL) est uniquement recommandée pour une utilisation chez les patients pesant 12 kg ou plus

Pour les patients pesant de 12 kg à moins de 30 kg, les seringues bleues de 5 mL ou 10 mL peuvent être utilisées. Il est recommandé aux professionnels de santé de conseiller son patient ou aidant sur le choix de la seringue bleue à utiliser pour s'assurer de l'administration du bon volume.

Un livret d'instructions d'utilisation est fourni avec le médicament.

Instauration du traitement

- *Patients pédiatriques, nouveau-nés nés à terme jusqu'à moins de 6 mois*
Le traitement des patients pédiatriques, nouveau-nés nés à terme jusqu'à moins de 6 mois, nés après au moins 37 semaines de gestation, pesant au moins 2,6 kg et ayant reçu au moins 10 jours d'alimentation orale, doit être instauré après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie

parentérale (voir rubriques 4.4 et 5.1). La suspension buvable de Xarelto est dosée en fonction du poids corporel (voir Tableau 1).

- *Patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 18 ans*
Le traitement des patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 18 ans doit être instauré après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale (voir rubrique 5.1). Xarelto est dosé en fonction du poids corporel (voir Tableau 1).

Durée du traitement

- *Tous les enfants, à l'exception de ceux âgés de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter*
Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 mois. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 12 mois si cela s'avère cliniquement nécessaire. Aucune donnée n'est disponible concernant les enfants pour étayer une réduction de la dose après six mois de traitement. Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement au-delà de 3 mois doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.
- *Enfants âgés de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter*
Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 1 mois. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 3 mois si cela s'avère cliniquement nécessaire. Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement au-delà de 1 mois doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.

Oubli d'une dose

- *Schéma à une prise par jour*
Si le médicament est pris une fois par jour, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible après s'en être rendu compte, mais uniquement s'il s'agit du même jour que l'oubli. Si cela n'est pas possible, le patient doit sauter la dose en question et poursuivre en prenant la dose suivante comme prescrit. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.
- *Schéma à deux prises par jour*
Si le médicament est pris deux fois par jour, et que le patient oublie la dose du matin, il doit prendre la dose oubliée immédiatement après s'en être rendu compte et celle-ci peut être prise au même moment que la dose du soir. Si c'est la dose du soir qui est oubliée, elle ne peut être prise que ce soir-là. Le patient ne doit pas prendre deux doses le lendemain matin.
- *Schéma à trois prises par jour*
Si le médicament est pris trois fois par jour, à des intervalles d'environ 8 heures, le patient doit simplement prendre la dose suivante telle que prévue, sans compensation de la dose oubliée.

Le jour suivant, l'enfant doit continuer son schéma quotidien habituel à une, deux ou trois prises.

Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto

Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle la prochaine administration du médicament parentéral aurait été prévue (HBPM, par ex.) 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

Arrêtez Xarelto et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise.

Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto

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.

Les enfants qui passent de Xarelto à un AVK ont besoin de poursuivre Xarelto pendant 48 heures après la première dose d'AVK. Après 2 jours d'administration concomitante, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante prévue de Xarelto. Il est conseillé de poursuivre l'administration conjointe de Xarelto et d'AVK jusqu'à ce que la valeur de l'INR soit $\geq 2,0$. Une fois que Xarelto a été arrêté, l'INR peut être mesuré de manière fiable 24 heures après la dernière dose (voir ci-dessus et rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance rénale

- Enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m²) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire, selon les données disponibles pour les adultes et les données limitées disponibles chez les patients pédiatriques (voir rubrique 5.2).
- Enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²) : Xarelto n'est pas recommandé car aucune donnée clinique n'est disponible (voir rubrique 4.4).
- Enfants âgés de moins de 1 an : la fonction rénale doit être déterminée uniquement au moyen de la créatinine sérique. Xarelto n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 1 an dont le taux de créatinine sérique se situe au-dessus du 97,5^e percentile (voir Tableau 2), car aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Tableau 2 : Valeurs de référence concernant la créatinine sérique chez les enfants âgés de moins de 1 an (Boer *et al.*, 2010)

Âge	97,5 ^e percentile de créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	97,5 ^e percentile de créatinine (mg/dL)
Jour 1	81	0,92
Jour 2	69	0,78
Jour 3	62	0,70
Jour 4	58	0,66
Jour 5	55	0,62
Jour 6	53	0,60
Jour 7	51	0,58
Semaine 2	46	0,52
Semaine 3	41	0,46
Semaine 4	37	0,42
Mois 2	33	0,37
Mois 3	30	0,34
Mois 4–6	30	0,34
Mois 7–9	30	0,34
Mois 10–12	32	0,36

Insuffisance hépatique

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants atteints d'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).

Poids

Pour les enfants, la dose est déterminée en fonction du poids corporel (voir « Posologie » ci-dessus).

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 dans des indications autres que le traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et la prévention des récurrences sous forme d'ETE. Les données sont non disponibles ou insuffisantes dans d'autres indications (voir également rubrique 5.1). L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans dans des indications autres que le traitement des ETE et la prévention des récurrences sous forme d'ETE.

Mode d'administration

Xarelto est pour usage par voie orale.

La suspension buvable doit être prise au cours de l'alimentation ou au cours des repas (voir rubrique 5.2).

Pour des informations détaillées sur la préparation et l'administration de la suspension buvable, voir rubrique 6.6.

La suspension buvable peut être administrée au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde de gastrostomie (voir rubriques 5.2 et 6.6).

Chaque dose doit être immédiatement suivie par la prise d'une quantité de liquide type. Cette quantité de liquide type peut inclure le volume de liquide utilisé pour l'alimentation.

Dans le cas où le patient recrache immédiatement la dose ou s'il vomit dans les 30 minutes après avoir reçu la dose, une nouvelle dose doit être administrée. Cependant, si le patient vomit plus de 30 minutes après la prise, on n'administrera pas de nouvelle dose et la dose suivante sera prise comme prévu.

Si la suspension buvable n'est pas immédiatement disponible, lorsque des doses de 15 mg ou de 20 mg de rivaroxaban sont prescrites, elles peuvent être préparées en écrasant le comprimé de 15 ou 20 mg et en le mélangeant avec de l'eau ou de la compote de pomme immédiatement avant l'utilisation et l'administration par voie orale (voir rubriques 5.2 et 6.6).

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.

L'administration du rivaroxaban ne peut être déterminée de manière fiable dans les populations de patients suivantes où elle n'a pas été étudiée. Elle n'est donc pas recommandée chez les enfants de moins de 6 mois qui :

- Sont nés à moins de 37 semaines de gestation, ou
- Pèsent moins de 2,6 kg, ou
- Ont reçu moins de 10 jours d'alimentation orale

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 (voir rubrique 4.9).

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)

Il y a peu de données chez les enfants avec des thromboses des veines et des sinus cérébraux ayant une infection du SNC (voir rubrique 5.1). Le risque de saignement doit être évalué attentivement avant et pendant le traitement par le rivaroxaban.

Insuffisance rénale

Xarelto n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²) car aucune donnée clinique n'est disponible.

Xarelto n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 1 an présentant un taux de créatinine sérique supérieur au 97,5^e percentile, car aucune donnée clinique n'est disponible.

Interaction avec d'autres médicaments

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants recevant de façon concomitante un traitement systémique par de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp.

Xarelto n'est pas recommandé 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 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 atteints de cancer

Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignements et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être évalué par rapport au risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer actif, en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant le traitement par le rivaroxaban.

Chez les patients atteints de néoplasmes malins à haut risque de saignements, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients porteurs de valves artificielles

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé dans le cadre d'une thromboprophylaxie chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT). 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 ce médicament puisse maintenir une anticoagulation appropriée dans cette population de patients. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez ces patients.

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) incluant le rivaroxaban ne sont pas recommandés chez les patients présentant des antécédents de thrombose chez lesquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients positifs aux trois tests antiphospholipides (anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux plus élevés de récurrences d'événements thrombotiques que ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

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 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 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 et il convient d'évaluer ce délai par rapport à l'urgence d'une procédure diagnostique.

Aucune donnée n'est disponible concernant la synchronisation du placement ou retrait du cathéter neuraxial chez les enfants qui sont sous Xarelto. Dans ce cas, il convient d'arrêter le rivaroxaban et d'envisager une anticoagulation parentérale à courte durée d'action.

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 doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et doit reposer 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).

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 sous forme de granulés pour suspension buvable contient 1,8 mg de benzoate de sodium (E 211) par mL de suspension buvable. Le benzoate de sodium peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines). L'augmentation de la bilirubinémie suite à son déplacement grâce à l'albumine peut accroître le risque d'ictère néonatal pouvant se transformer en ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par millilitre, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'ampleur des interactions dans la population pédiatrique est inconnue. Les données d'interaction ci-dessous, recueillies chez des adultes, et les avertissements signalés à la rubrique 4.4 doivent être pris en compte pour la population pédiatrique.

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, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée 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 adolescentes 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 pivots de phase III (voir Tableau 3).

Au total, 69 608 patients adultes inclus dans 19 études de phase III et 488 patients pédiatriques inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III ont été exposés au rivaroxaban.

Tableau 3 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III menées dans la population adulte et pédiatrique

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 Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETEVE et prévention des récurrences sous forme d'ETEVE chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 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
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

** Dans l'étude VOYAGER PAD

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (Tableau 4) (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 4 : taux de survenue des saignements* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées dans la population adulte et pédiatrique

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
Traitement des ETEV et prévention des récurrences des ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % 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**
	8,38 pour 100 patient-années [#]	0,74 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.

*** Une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

Dans l'étude VOYAGER PAD

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto chez les patients adultes et pédiatriques sont résumées dans le Tableau 5 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 5 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études pédiatriques de phase II et deux études pédiatriques de phase III

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) ^A Thrombopénie			
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique Oedème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie à éosinophiles	
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A	Sécheresse buccale			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines ^A , élévation des γ -GT ^A	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
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	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités ^A	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie ^B), 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 Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Oedème localisé ^A		
Investigations				
	Élévation de la LDH ^A , de la lipase ^A , de l'amylase ^A			

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

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 récurrences

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 dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable médicamenteux n'a été identifié à la suite de l'analyse de ces études.

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, ou une néphropathie liée aux anticoagulants 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.

Population pédiatrique

Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'ETEV

L'évaluation de la sécurité chez les enfants et les adolescents repose sur les données de sécurité issues de deux études de phase II et d'une étude de phase III ouvertes, contrôlées par un comparateur actif, menées chez des patients pédiatriques âgés de 0 à moins de 18 ans. Les résultats obtenus quant à la sécurité étaient généralement similaires entre le rivaroxaban et le comparateur dans les différents groupes d'âges pédiatriques. Globalement, le profil de sécurité chez les 412 enfants et adolescents traités par rivaroxaban était semblable à celui observé dans la population adulte et cohérent entre les sous-groupes d'âges, bien que l'évaluation soit limitée par le faible nombre de patients.

Chez les patients pédiatriques, le mal de tête (très fréquent, 16,7 %), la fièvre (très fréquent, 11,7 %), l'épistaxis (très fréquent, 11,2 %), les vomissements (très fréquent, 10,7 %), la tachycardie (fréquent, 1,5 %), l'augmentation de la bilirubine (fréquent, 1,5 %) et l'augmentation de la bilirubine conjuguée (peu fréquent, 0,7 %) ont été rapportés plus fréquemment que chez les adultes. Comme dans la population adulte, une

ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquent) des adolescentes après l'apparition de leurs premières règles. La thrombocytopénie telle qu'observée pendant la période post-marketing dans la population adulte était fréquente (4,6 %) dans les études cliniques menées en pédiatrie. Les effets indésirables médicamenteux observés chez les patients pédiatriques étaient principalement d'intensité légère à modérée.

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

Chez les adultes, de rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). Les données disponibles chez les enfants sont limitées. 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 chez les adultes. Cependant, aucune donnée n'est disponible concernant les doses supratherapeutiques chez les enfants.

L'utilisation d'un agent de réversion spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est pas établie chez les enfants.

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

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

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 chez les adultes. La demi-vie chez les enfants, qui est estimée selon des approches de modélisation de la popPK, est plus courte (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 adultes et chez les enfants traités par le rivaroxaban est très limitée (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 adultes traités par le rivaroxaban. Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de ces agents chez les enfants traités par 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.

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 dans la pratique clinique de 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).

Population pédiatrique

Les tests du TQ (réactif néoplastine), du TCA et de l'anti-Xa (réalisé avec un test quantitatif calibré) montrent une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques observées chez les enfants. La corrélation entre l'activité anti-Xa par rapport aux concentrations plasmatiques est linéaire, avec une pente proche de 1. On peut cependant observer des variations individuelles avec des valeurs de l'activité anti-Xa supérieures ou inférieures par rapport aux concentrations plasmatiques correspondantes. Il n'y a pas lieu d'instaurer une surveillance routinière des paramètres de la coagulation pendant le traitement clinique par rivaroxaban. Cependant, si cliniquement indiqué, les concentrations de rivaroxaban peuvent être mesurées par un test quantitatif calibré anti-facteur Xa en mcg/L (voir Tableau 8 dans la rubrique 5.2 pour connaître les fourchettes des concentrations plasmatiques de rivaroxaban observées chez les enfants). La limite inférieure des quantifications doit être prise en compte lorsque l'on utilise un test anti-Xa pour quantifier les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les enfants. Aucun seuil n'a été établi pour les événements d'efficacité et de sécurité.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'ETEV chez les patients pédiatriques

Un total de 727 enfants présentant des ETEV aigus confirmés, parmi lesquels 528 avaient reçu du rivaroxaban, ont été étudiés dans 6 études pédiatriques multicentriques ouvertes. Une administration ajustée selon le poids à des patients âgés de 0 à moins de 18 ans a entraîné une exposition au rivaroxaban similaire à celle observée chez les adultes atteints de TVP traités par rivaroxaban 20 mg une fois par jour, comme le confirme l'étude de phase III (rubrique 5.2).

L'étude EINSTEIN Junior était une étude clinique de phase III, randomisée, contrôlée par principe actif, ouverte et multicentrique, menée auprès de 500 patients pédiatriques (âgés de 0 à < 18 ans) et présentant des ETEV aigus confirmés. L'étude comptait 276 enfants âgés de 12 à < 18 ans, 101 enfants âgés de 6 à < 12 ans, 69 enfants âgés de 2 à < 6 ans et 54 enfants âgés < 2 ans.

Le type d'ETEV était un ETEV lié au cathéter veineux central (ETEV-CVC : 90/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 37/165 patients dans le groupe comparateur), des thromboses des veines et des sinus cérébraux (TVSC : 74/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 43/165 patients dans le groupe comparateur) et tout autre événement y compris une TVP et une EP (ETEV-non CVC : 171/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 85/165 patients dans le groupe comparateur). Le type de thrombose le plus fréquemment représenté était un ETEV-non CVC chez les enfants âgés de 12 à < 18 ans (211 enfants, soit 76,4 %), une TVSC chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans et les enfants âgés de 2 à < 6 ans (48 enfants, soit 47,5 %, et 35 enfants, soit 50,7 %, respectivement) et un ETEV-CVC chez les enfants âgés de < 2 ans (37 enfants, soit 68,5 %). Il n'y a pas eu d'enfant de < 6 mois présentant une TVSC dans le groupe rivaroxaban. 22 des patients ayant une TVSC avaient une infection du SNC (13 patients dans le groupe rivaroxaban et 9 patients dans le groupe comparateur).

L'ETEV était provoqué par des facteurs de risque persistants, transitoires ou à la fois persistants et transitoires chez 438 enfants (87,6 %).

Les patients ont reçu un traitement initial par des doses thérapeutiques d'HNF, d'HBPM ou de fondaparinux pendant au moins 5 jours et ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit des doses de rivaroxaban ajustées en fonction du poids corporel, soit un comparateur (héparines, AVK) pendant une période de traitement principale de 3 mois (1 mois pour les enfants âgés de < 2 ans avec ETEV-CVC). Une fois la période de traitement principale terminée, l'examen d'imagerie diagnostique qui avait été réalisé en début d'étude était répété, s'il était cliniquement envisageable. Le traitement à l'étude pouvait être arrêté à ce stade, ou poursuivi à la discrétion de l'investigateur pendant une durée pouvant aller jusqu'à 12 mois au total (jusqu'à 3 mois pour les enfants âgés de < 2 ans avec ETEV-CVC).

Le critère principal d'efficacité était la récurrence sous forme d'ETEV symptomatiques. Le critère principal de tolérance était un critère composite associant saignement majeur et saignement non majeur cliniquement pertinent (SNMCP). Tous les critères d'efficacité et de sécurité ont été confirmés au niveau central par un comité indépendant soumis à l'aveugle quant à l'attribution du traitement. Les résultats d'efficacité et de sécurité sont présentés dans les Tableaux 6 et 7 ci-dessous.

Des récurrences sous la forme d'ETEV sont survenues dans le groupe Rivaroxaban chez 4 des 335 patients et, dans le groupe comparateur, chez 5 des 165 patients. Le critère composite réunissant saignement majeur et SNMCP a été rapporté chez 10 des 329 patients traités par Xarelto (3%) et chez 3 des 162 patients traités par le comparateur (1,9%). Un bénéfice clinique net (récurrence sous forme d'ETEV symptomatiques plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté dans le groupe Xarelto chez 4 des 335 patients et, dans le groupe comparateur, chez 7 des 165 patients. La normalisation de la charge thrombotique lors d'examens d'imagerie répétés est apparue chez 128 des 335 patients sous Xarelto et chez 43 des 165 patients recevant le comparateur. Ces résultats étaient généralement similaires entre les différents groupes d'âges. Dans le groupe rivaroxaban 119 enfants (36.2%) ont présenté un saignement apparu sous traitement contre 45 enfants (27.8%) dans le groupe comparateur.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité à la fin de la période de traitement principale

Événement	Rivaroxaban N = 335*	Comparateur N = 165*
Récidive sous forme d'ETEV (critère principal d'efficacité)	4 (1,2 %, IC à 95 % 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, IC à 95 % 1,2 % - 6,6 %)
Composite : récurrences sous forme d'ETEV symptomatique + détérioration asymptomatique lors d'examens d'imagerie répétés	5 (1,5 %, IC à 95 % 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, IC à 95 % 1,6 % – 7,6 %)
Composite : récurrences sous forme d'ETEV symptomatique + détérioration asymptomatique + aucun changement lors d'examens d'imagerie répétés	21 (6,3 %, IC à 95 % 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, IC à 95 % 7,3 % – 17,4 %)
Normalisation lors d'examens d'imagerie répétés	128 (38,2 %, IC à 95 % 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, IC à 95 % 19,8 % - 33,0 %)
Composite : récurrences sous forme d'ETEV symptomatiques + saignement majeur (bénéfice clinique net)	4 (1,2 %, IC à 95 % 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, IC à 95 % 2,0 % - 8,4 %)
Embolie pulmonaire fatale ou non fatale	1 (0,3 %, IC à 95 % 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, IC à 95 % 0,0 % – 3,1 %)

*FAS= ensemble complet d'analyse (Full Analysis Set), tous les enfants qui ont été randomisés

Tableau 7 : Résultats de sécurité à la fin de la période de traitement principale

	Rivaroxaban N = 329*	Comparateur N = 162*
Composite : saignement majeur + SNMCP (critère principal de tolérance)	10 (3,0 %, IC à 95 % 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, IC à 95 % 0,5 % - 5,3 %)
Saignement majeur	0 (0,0 %, IC à 95 % 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, IC à 95 % 0,2 % - 4,3 %)
Tout saignement apparu pendant le traitement	119 (36.2%)	45 (27.8%)

*SAF = ensemble d'analyse de sécurité (Safety Analysis Set), tous les enfants qui ont été randomisés et ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude

Le profil d'efficacité et de sécurité du rivaroxaban était largement similaire entre la population pédiatrique avec ETEV et la population adulte avec TVP/EP, néanmoins, la proportion de sujets présentant un saignement était plus élevée dans la population pédiatrique avec ETEV comparé à la population adulte avec TVP/EP.

Thromboprophylaxie chez les patients pédiatriques atteints de cardiopathie congénitale après une procédure de Fontan

L'efficacité et la sécurité du rivaroxaban en thromboprophylaxie, chez 110 patients pédiatriques ayant bénéficié d'une opération de Fontan dans les quatre mois précédant leur inclusion, ont été évaluées dans le cadre d'une étude prospective, ouverte, deux bras (actif versus contrôle), dans laquelle le rivaroxaban comparativement à l'acide acétylsalicylique a été prescrit pendant 12 mois à des enfants de 2 à 8 ans souffrant d'un cœur univentriculaire et ayant subi une intervention de Fontan. Les patients ont reçu soit des doses de rivaroxaban ajustées en fonction du poids ([n=76] de façon à correspondre à une exposition comparable à celle de 10 mg par jour chez l'adulte, soit de l'acide acétylsalicylique ([n=34] à la dose d'environ 5 mg/kg. Les doses étudiées dans UNIVERSE en thromboprophylaxie étaient donc plus faibles et ne constituaient pas une extrapolation des doses pédiatriques approuvées dans le traitement des ETEV.

Quelques événements thromboemboliques ont été observés dans l'étude UNIVERSE (bras rivaroxaban (1 [1,6 %]) versus bras acide acétylsalicylique (3 [8,8 %])) et le nombre d'événements hémorragiques était

semblable entre les bras de l'étude avec 5 (7,8 %) saignements cliniquement pertinents (dont 1 majeur) dans le bras rivaroxaban par rapport à 3 (8,8 % ; aucun majeur) dans le bras acide acétylsalicylique).

Patients à haut risque d'événements thromboemboliques présentant un syndrome des antiphospholipides positif aux trois tests

Dans le cadre d'une étude sponsorisée, menée par un investigateur indépendant, multicentrique, randomisée en ouvert avec adjudication en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients présentant des antécédents de thrombose auxquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (patients triple-positifs à l'ensemble des 3 tests antiphospholipides: anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements thromboemboliques survenus chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg [15 mg pour les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min] et 61, de la warfarine (INR 2.0- 3.0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés sous rivaroxaban (4 accidents ischémiques cérébraux et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés sous warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté des saignements majeurs.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les informations suivantes sont basées sur les données recueillies auprès des adultes.

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.

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 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 bioéquivalence a été démontrée entre les granulés pour suspension buvable et le comprimé commercialisé à 10 mg lorsqu'ils sont pris à jeun, ainsi que pour la dose à 20 mg lorsqu'elle est prise après avoir mangé.

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.

Population pédiatrique

Les enfants ont reçu un comprimé de rivaroxaban ou la suspension buvable pendant ou peu de temps après leur repas ou leur alimentation, avec une quantité de liquide type afin de veiller à la bonne administration du

médicament chez les enfants. Comme chez les adultes, le rivaroxaban est rapidement absorbé après administration orale sous la forme d'un comprimé ou de granulés pour suspension buvable chez les enfants. Aucune différence n'a été observée dans la vitesse d'absorption ou dans l'importance de l'absorption entre le comprimé et les granulés pour suspension buvable. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse à des enfants n'est disponible si bien qu'on ignore quelle est la biodisponibilité absolue du rivaroxaban chez les enfants. Une diminution de la biodisponibilité relative a été identifiée pour les doses croissantes (en mg/kg de poids corporel), ce qui suggère qu'il existe des limitations dans l'absorption pour les doses plus élevées, même lorsqu'elles sont prises avec de la nourriture.

La suspension buvable de Xarelto doit être prise au cours de l'alimentation ou d'un repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez les adultes 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.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible quant au taux de liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques chez les enfants. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse de rivaroxaban à des enfants n'est disponible. Le V_{eq} estimé via un modèle de population PK chez les enfants (fourchette d'âges comprise entre 0 et < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrit au moyen d'une fonction allométrique, avec une moyenne de 113 L pour un sujet ayant un poids corporel de 82,8 kg.

Biotransformation et élimination

Chez les adultes, 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.

Population pédiatrique

Aucune donnée spécifique aux enfants n'est disponible concernant le métabolisme. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse de rivaroxaban à des enfants n'est disponible. La CL estimée via un modèle de population PK chez les enfants (fourchette d'âges comprise entre 0 et < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrite au moyen d'une fonction allométrique, avec une moyenne de 8 L/h pour un sujet ayant un poids corporel de 82,8 kg. Les valeurs moyennes géométriques concernant les demi-vies ($t_{1/2}$) du devenir du médicament estimées via un modèle de population PK diminuent au fur et à mesure que l'âge diminue et sont comprises entre 4,2 h chez les adolescents et 3 h environ chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, pour chuter à 1,9 et 1,6 h chez les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans et moins de 6 mois, respectivement.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique. Chez adultes, 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

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire $< 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou chez les enfants âgés de moins de 1 an ayant un taux de créatinine supérieur au 97,5^e percentile (voir rubrique 4.4).

Chez les adultes, 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 $< 15 \text{ mL/min}$. Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

Sexe

Chez les adultes, aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences significatives dans l'exposition au rivaroxaban entre les enfants de sexe masculin et les enfants de sexe féminin.

Poids

Chez les adultes, les poids extrêmes ($< 50 \text{ kg}$ ou $> 120 \text{ kg}$) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (moins de 25 %). Chez les enfants, le rivaroxaban est administré en fonction du poids corporel. Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence d'influence pertinente d'un poids trop faible ou d'une obésité sur l'exposition au rivaroxaban chez les enfants.

Différences inter-ethniques

Chez les adultes, 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.

Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences inter-ethniques pertinentes sur l'exposition au rivaroxaban chez les enfants japonais, chinois ou asiatiques en dehors du Japon ou de la Chine par rapport à la population pédiatrique respective globale.

Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients pédiatriques qui présentent des ETEV aigus et reçoivent du rivaroxaban ajusté en fonction du poids corporel induisant une exposition similaire à celle observée chez les adultes présentant une TVP et recevant une dose de 20 mg une fois par jour, les concentrations moyennes géométriques (intervalle de

90 %) aux intervalles entre les différents moments de prélèvement et représentant approximativement les concentrations maximales et minimales au cours des intervalles posologiques, sont résumés au Tableau 8.

Tableau 8 : Statistiques résumées (moyenne géométrique [intervalle de 90 %]) des concentrations plasmatiques du rivaroxaban à l'état d'équilibre (mcg/L) en fonction du schéma posologique et de l'âge

Intervalles de temps								
1x/j.	N	12 à < 18 ans	N	6 à < 12 ans				
2,5-4 h post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
2x/j.	N	6 à < 12 ans	N	2 à < 6 ans	N	6 mois à < 2 ans		
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
3x/j.	N	2 à < 6 ans	N	0 à < 2 ans	N	6 mois à < 2 ans	N	0 à < 6 mois
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

1x/j. = une fois par jour ; 2x/j. = deux fois par jour ; 3x/j. = trois fois par jour ; n.c. = non calculé
Les valeurs en dessous de la limite de quantification (LLOQ, Lower Limit Of Quantification) ont été remplacées par 1/2 LLOQ pour le calcul des statistiques (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Relation 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.

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.

Le rivaroxaban a été testé chez des rats juvéniles pendant une durée de traitement allant jusqu'à 3 mois et commençant au jour 4 après la naissance montrant une augmentation, non dose dépendante, d'hémorragies péri-insulaire. Aucun signe de toxicité spécifique à un organe cible n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique anhydre (E 330)

Hypromellose (2910)

Mannitol (E 421)

Cellulose microcristalline et carmellose sodique

Benzoate de sodium (E 211)

Sucralose (E 955)

Gomme xanthane (E 415)

Arôme doux et crémeux : substances aromatisantes, maltodextrine (maïs), propylène glycol (E 1520) et gomme arabique (E 414)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution, la suspension est stable pendant 14 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler.

À conserver en position verticale après reconstitution.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Xarelto 1 mg/mL granulés pour suspension buvable est conditionné dans une boîte contenant :

- Pour les enfants **pesant moins de 4 kg** :

- 2,625 g de granulés, correspondant à 51,7 mg de rivaroxaban, dans 1 flacon en verre brun de 100 mL fermé par un bouchon à vis avec sécurité enfant.
- 2 seringues bleues de 1 mL avec des graduations de 0,1 mL
- 1 adaptateur pour les flacons et les seringues bleues
- 1 seringue à eau de 50 mL avec des graduations de 1 mL

ou

- Pour les enfants **pesant 4 kg et plus** :

- 5,25 g de granulés, correspondant à 103,4 mg de rivaroxaban, dans 1 flacon en verre brun de 250 mL fermé par un bouchon à vis avec sécurité enfant.
- 2 seringues bleues de 5 mL avec des graduations de 0,2 mL
- 2 seringues bleues de 10 mL avec des graduations de 0,5 mL
- 1 adaptateur pour les flacons et les seringues bleues
- 1 seringue à eau de 100 mL avec des graduations de 2 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Suspension

Avant l'administration, les granulés doivent être mis en suspension dans de l'eau non gazeuse et former une suspension homogène donnant une concentration finale de 1 mg par mL.

Le volume d'eau à utiliser est :

- 50 mL pour le flacon de 100 mL contenant 2,625 g de granulés
- 100 mL pour le flacon de 250 mL contenant 5,25 g de granulés

Agitez le flacon pendant 60 secondes après reconstitution et pendant 10 secondes avant chaque administration.

Après reconstitution le médicament est une suspension de couleur blanche à blanc-cassée.

Pour l'administration de la dose, après reconstitution, les seringues bleues (1 mL, 5 mL ou 10 mL) sont fournies (voir rubriques 4.2, tableau 1).

Des explications complètes sur la préparation et l'administration de la suspension buvable se trouvent dans les Instructions d'utilisation fournies avec le médicament ou dans une vidéo éducative accessible via un QR code apposé sur la carte de surveillance patient, également fournie avec le médicament.

La suspension peut être administrée au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde de gastrostomie. Le bon positionnement gastrique de la sonde doit être confirmé avant d'administrer Xarelto. Puisque l'absorption du rivaroxaban dépend du site de libération du médicament, il convient d'éviter l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac, car cela peut entraîner une absorption réduite et, de ce fait, une exposition réduite au médicament. Après l'administration, la sonde d'alimentation doit être rincée avec de l'eau. Cette opération doit être immédiatement suivie d'une alimentation au moyen de la sonde naso-gastrique ou de gastrostomie.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

EU/1/08/472/050-051

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 (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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]
- La carte de surveillance du patient (Xarelto granulés pour suspension buvable) [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.
- Obligation de conseiller tous les parents/aidants des patients pédiatriques et tous les patients pédiatriques recevant Xarelto sous forme de granulés pour suspension buvable au sujet de :
 - la reconstitution et de l'administration de la suspension orale

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.

Afin d'assurer la correcte reconstitution et manipulation des granulés de Xarelto pour suspension buvable, une vidéo de formation destinée aux dispensateurs de soins et aidants sera mise à disposition, de manière électronique, par le titulaire, sur un site internet (conformément aux requis locaux). Le titulaire devra informer les potentiels prescripteurs tel que défini dans le plan de communication validé par l'autorité nationale compétente, détaillant l'emplacement de la vidéo, le besoin de formation et de documentation de formation.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE DES COMPRIMÉS DE 2,5 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 2,5 mg comprimés pelliculés
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
30 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

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

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMÉS DE 2,5 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 2,5 mg comprimés pelliculés
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

BOÎTE EXTÉRIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMÉS DE 2,5 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 2,5 mg comprimés pelliculés
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 THERMOFORMÉES
OU LES FILMS THERMOSOUDES
PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ (10 X 1 COMPRIMÉ) POUR
LE COMPRIMÉ DE 2,5 MG**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 2,5 mg comprimés
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

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE DE 10 COMPRIMÉS POUR LE 2,5 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xarelto 2,5 mg comprimés
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 THERMOFORMÉE DE 14 COMPRIMÉS POUR LE 2,5 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 2,5 mg comprimés
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.

Soleil (symbole)

Lune (symbole)

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE EXTÉRIEURE ET ETIQUETAGE POUR LE FLACON HDPE POUR LES COMPRIMÉS
DE 2,5 MG**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 2,5 mg comprimés pelliculés
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

BOÎTE EXTÉRIEURE DES COMPRIMÉS DE 10 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 10 mg comprimés pelliculés
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

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMÉS DE 10 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 10 mg comprimés pelliculés
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

BOÎTE EXTÉRIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMÉS DE 10 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 10 mg comprimés pelliculés
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 THERMOFORMÉE DE 10 COMPRIMÉS POUR LE 10 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 10 mg comprimés
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 10 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 10 mg comprimés
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**

**BOÎTE EXTÉRIEURE ET ETIQUETAGE POUR LE FLACON HDPE POUR LES COMPRIMÉS
DE 10 MG**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 10 mg comprimés pelliculés
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

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR EMBALLAGE UNITAIRE POUR LE COMPRIMÉ DE 15 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimés pelliculés
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

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMÉS DE 15 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimés pelliculés
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

BOÎTE EXTÉRIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMÉS DE 15 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimés pelliculés
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 MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(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

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 THERMOFORMÉE POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ (10 X 1 COMPRIMÉ) POUR
LE COMPRIMÉ DE 15 MG**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimés
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 THERMOFORMÉE DE 14 COMPRIMÉS POUR LE 15 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimés
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 THERMOFORMÉE DE 10 COMPRIMÉS POUR LE 15 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimés
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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE EXTÉRIEURE ET ETIQUETAGE POUR LE FLACON HDPE POUR LES COMPRIMÉS
DE 15 MG**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimés pelliculés
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

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR EMBALLAGE UNITAIRE POUR LES COMPRIMÉS DE 20 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 20 mg comprimés pelliculés
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

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMÉS DE 20 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 20 mg comprimés pelliculés
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

BOÎTE EXTÉRIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX) POUR LE COMPRIMÉ DE 20 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 20 mg comprimés pelliculés
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 MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(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

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 THERMOFORMÉE POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ (10 X 1 COMPRIMÉ) POUR
LE COMPRIMÉ DE 20 MG**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 20 mg comprimés
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

**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 comprimés
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 THERMOFORMÉE DE 10 COMPRIMÉS POUR LE 20 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 20 mg comprimés
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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE EXTÉRIEURE ET ETIQUETAGE POUR LE FLACON HDPE POUR LES COMPRIMÉS
DE 20 MG**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 20 mg comprimés pelliculés
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 MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

BOÎTE EXTÉRIEURE DU KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT (42 COMPRIMÉS PELLICULES DE 15 MG ET 7 COMPRIMÉS 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.

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 COMPRIMÉS PELLICULES DE 15 MG ET 7 COMPRIMÉS 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.

Face avant et arrière

POSOLOGIE et SCHEMA POSOLOGIQUE:

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.

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 THERMOFORMÉE CONTENUES DANS L'ETUI PORTEFEUILLE DU KIT
D'INITIATION DE TRAITEMENT (42 COMPRIMÉS PELLICULES DE 15 MG ET 7
COMPRIMÉS PELLICULES DE 20 MG)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimés
Xarelto 20 mg comprimés
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 EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LE FLACON EN VERRE DE 100 ML (GRANULÉS) (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xarelto 1 mg/mL granulés pour suspension buvable
rivaroxaban
Pour les enfants pesant moins de 4 kg

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Les granulés contiennent 19,69 mg de rivaroxaban par gramme
Le flacon en verre contient 51,7 mg de rivaroxaban
Après reconstitution, la suspension buvable contient 1 mg de rivaroxaban par mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du benzoate de sodium (E 211). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable

Le flacon contient 2,625 g de granulés à remettre en suspension dans 50 mL d'eau.

1 flacon de 100 mL
1 seringue à eau de 50 mL
2 seringues bleues de 1 mL
1 adaptateur

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Veillez demander à votre pharmacien ou médecin de compléter les informations figurant sur l'ordonnance :

Poids de l'enfant : kg

Dose pour l'enfant : mL

Cette dose est à administrer à l'enfant trois fois par jour

Après préparation, agitez pendant au moins 60 secondes.

Agitez pendant au moins 10 secondes avant chaque utilisation.



Administration par voie orale uniquement après reconstitution.

Lire la notice et les instructions d'utilisation avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ 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 SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution la suspension est stable pendant 14 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. À conserver en position verticale après reconstitution.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS 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/1/08/472/050

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Xarelto 1 mg/mL

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 LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE POUR LE FLACON EN VERRE DE 100 ML (GRANULÉS) (SANS LA BLUEBOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xarelto 1 mg/mL granulés pour suspension buvable
rivaroxaban

Pour les enfants pesant moins de 4 kg

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Les granulés contiennent 19,69 mg de rivaroxaban par gramme

Le flacon contient 51,7 mg de rivaroxaban

Après reconstitution, la suspension buvable contient 1 mg de rivaroxaban par mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du benzoate de sodium (E 211). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable

2,625 g de granulés à remettre en suspension dans 50 mL d'eau.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Après préparation, agitez pendant au moins 60 secondes.

Agitez pendant au moins 10 secondes avant chaque utilisation.



Administration par voie orale uniquement après reconstitution.

Lire la notice et les instructions d'utilisation avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ 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 SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

Date de péremption (= date de préparation + 14 jours) :

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. À conserver en position verticale après reconstitution.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS 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/1/08/472/050

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LE FLACON EN VERRE DE 250 ML (GRANULÉS) (INCLUANT
LA BLUEBOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xarelto 1 mg/mL granulés pour suspension buvable
rivaroxaban
Pour les enfants pesant 4 kg ou plus.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Les granulés contiennent 19,69 mg de rivaroxaban par gramme
Le flacon en verre contient 103,4 mg de rivaroxaban
Après reconstitution, la suspension buvable contient 1 mg de rivaroxaban par mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du benzoate de sodium (E 211). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable

Le flacon contient 5,25 g de granulés à remettre en suspension dans 100 mL d'eau.

1 flacon de 250 mL
1 seringue à eau de 100 mL
2 seringues bleues de 5 mL
2 seringues bleues de 10 mL
1 adaptateur

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Veillez demander à votre pharmacien ou médecin de compléter les informations figurant sur l'ordonnance :

Poids de l'enfant : kg

Dose pour l'enfant : mL

Cette dose est à administrer à l'enfant (cochez la case) :

- Une fois par jour
 Deux fois par jour
 Trois fois par jour

**Après préparation, agitez pendant au moins 60 secondes.
Agitez pendant au moins 10 secondes avant chaque utilisation.**



Administration par voie orale uniquement après reconstitution.
Lire la notice et les instructions d'utilisation avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ 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 SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution la suspension est stable pendant 14 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. À conserver en position verticale après reconstitution.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS 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/1/08/472/051

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Xarelto 1 mg/mL

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 EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE POUR LE FLACON EN VERRE DE 250 ML (GRANULÉS) (SANS LA BLUEBOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xarelto 1 mg/mL granulés pour suspension buvable
rivaroxaban

Pour les enfants pesant 4 kg et plus.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Les granulés contiennent 19,69 mg de rivaroxaban par gramme

Le flacon contient 103,4 mg de rivaroxaban

Après reconstitution, la suspension buvable contient 1 mg de rivaroxaban par mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du benzoate de sodium (E 211). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable

5,25 g de granulés à remettre en suspension dans 100 mL d'eau.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Après préparation, agitez pendant au moins 60 secondes.

Agitez pendant au moins 10 secondes avant chaque utilisation.



Administration par voie orale uniquement après reconstitution.

Lire la notice et les instructions d'utilisation avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ 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 SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

Date de péremption (= date de préparation + 14 jours) :

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. À conserver en position verticale après reconstitution.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS 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/1/08/472/051

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

[Xarelto comprimés 2,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / kit d'initiation]

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,

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT [Xarelto 1mg/mL granulés pour suspension buvable]

Carte de Surveillance du Patient

Bayer (logo)

Xarelto 1 mg/mL

Granulés pour suspension buvable

Informations aux aidants/patients :

- ❖ **Gardez toujours cette carte sur vous**
- ❖ **Montrez cette carte à tout médecin ou dentiste avant de commencer un traitement pour le patient**

[QR code], [adresse du site internet]

Regardez la vidéo éducationnelle montrant comment préparer et administrer la suspension buvable

Le patient qui est 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 protège de la formation de caillots sanguins dangereux pour la santé.
- ❖ Xarelto doit être pris exactement comme le médecin l'a prescrit. **Ne jamais sauter une dose du médicament** afin d'assurer une protection optimale contre les caillots sanguins.
- ❖ Vous ne devez jamais arrêter de donner/prendre Xarelto sans en parler d'abord au médecin, car le risque de formation de caillots sanguins peut être augmenté.
- ❖ Informez le médecin ou pharmacien si vous/l'enfant prenez/prend, avez/a récemment pris ou pourriez/pourrait prendre tout autre médicament, avant de prendre Xarelto.
- ❖ Informez le médecin que vous/l'enfant êtes/est traité par Xarelto avant toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

Quand dois-je demander conseil à un médecin ou à un 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/l'enfant présentez/présente un risque de saignement inhabituel, il ne faut pas commencer à donner/prendre Xarelto

sans en avoir parlé d'abord avec un médecin. Prévenez immédiatement un professionnel de santé si vous/l'enfant présentez/présente 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 donner Xarelto à l'enfant ? / Comment dois-je prendre Xarelto ?

- ❖ Pour garantir une protection optimale, Xarelto 1mg/mL doit être donné/pris au cours de l'alimentation (lait maternel ou lait infantile) ou au cours d'un repas.
Il peut être administré via une sonde nasogastrique ou une sonde gastrique.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé rivaroxaban

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.
Dans certains cas, si vous recevez Xarelto après une procédure consistant à désobstruer une artère rétrécie ou obstruée dans votre jambe pour restaurer la circulation sanguine, votre médecin pourra également vous prescrire du clopidogrel à prendre en plus de l'acide acétylsalicylique pendant une courte durée.

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) ou des tumeurs localisées dans l'estomac, les intestins, l'appareil génital ou l'appareil urinaire.
 - 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 inférieur à 60 kg
 - si vous présentez une maladie coronarienne accompagnée d'une insuffisance cardiaque sévère symptomatique
- si vous avez une valve cardiaque artificielle
- si vous savez que vous présentez une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié

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 2,5 mg comprimé **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, ne roulez pas à vélo ou n'utilisez pas d'outils ou de machines 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.

Si vous recevez Xarelto après une procédure consistant à désobstruer une artère rétrécie ou obstruée dans votre jambe pour restaurer la circulation sanguine, votre médecin pourra également vous prescrire du clopidogrel à prendre en plus de l'acide acétylsalicylique pendant une courte durée.

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 réduisant la formation de caillots sanguins, 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.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Signes de saignement

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une faiblesse d'un côté du corps, des vomissements, des convulsions, une diminution du niveau de conscience et une raideur de la nuque.

Il s'agit d'une urgence médicale grave. Consultez immédiatement un médecin !)

- 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

Votre médecin pourra décider de surveiller plus étroitement votre santé ou de modifier votre traitement.

Signes de réactions cutanées sévères

- 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)
- une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies du sang et maladie systémique (syndrome DRESS).

La fréquence de ces effets indésirables est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).

Signes de réactions allergiques sévères

- 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 réactions allergiques sévères 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 (voir plus haut, les signes de saignement)
- 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)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- accumulation d'éosinophiles, un type de globules blancs granulocytaires qui provoquent une inflammation des poumons (pneumonie à éosinophiles)

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

- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- saignement au niveau des reins, avec parfois présence de sang dans les urines, entraînant une incapacité des reins à fonctionner correctement (néphropathie liée aux anticoagulants)
- 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.

Comprimés écrasés

Les comprimés écrasés sont stables dans l'eau ou dans la compote de pomme pendant au maximum 4 heures.

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 ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

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: +31-23-799 1000

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

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 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 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

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
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

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) ou des tumeurs localisées dans l'estomac, les intestins, l'appareil génital ou l'appareil urinaire.
 - 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 vous savez que vous présentez une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié
- 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 10 mg comprimés 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, ne roulez pas à vélo ou n'utilisez pas d'outils ou de machines 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

- 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 visant à réduire la formation de caillots sanguins, 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.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Signe de saignement**

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une faiblesse d'un côté du corps, des vomissements, des convulsions, une diminution du niveau de conscience et une raideur de la nuque.

Il s'agit d'une urgence médicale grave. Consultez immédiatement un médecin !)

- 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

Votre médecin pourra décider de surveiller plus étroitement votre santé ou de modifier votre traitement.

- **Signe de réactions cutanées sévères**

- 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).
- une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies hématologiques et maladie systémique (syndrome DRESS).

La fréquence de ces effets indésirables est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).

- **Signes de réactions allergiques sévères**

- 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 réactions allergiques sévères 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 (voir plus haut, les signes de saignement)
- 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)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- accumulation d'éosinophiles, un type de globules blancs granulocytaires qui provoquent une inflammation des poumons (pneumonie à éosinophiles)

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

- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- saignement au niveau des reins, avec parfois présence de sang dans les urines, entraînant une incapacité des reins à fonctionner correctement (néphropathie liée aux anticoagulants)
- 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.

Comprimés écrasés

Les comprimés écrasés sont stables dans l'eau ou dans la compote de pomme pendant au maximum 4 heures.

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 1 216 3300

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: +31-23-799 1000

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)21-529 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 (Northern Ireland)
Bayer AG
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

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.

Xarelto 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 est utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans et ayant un poids corporel de 30 kg ou plus pour :

- traiter les caillots sanguins et prévenir la réapparition de caillots dans les veines ou dans les vaisseaux sanguins des poumons, après un traitement initial d'au moins 5 jours avec des médicaments injectables utilisés pour traiter les caillots sanguins.

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 chez les adultes, et insuffisance rénale modérée ou sévère chez les enfants et les adolescents, 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) ou des tumeurs localisées dans l'estomac, les intestins, l'appareil génital ou l'appareil urinaire.
 - 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 vous savez que vous présentez une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié
- 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

Les comprimés de Xarelto **ne sont pas recommandés chez les enfants pesant moins de 30 kg.**

Il n'y a pas assez d'informations concernant l'utilisation de Xarelto chez l'enfant et l'adolescent, dans les indications prévues pour les adultes.

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, ne roulez pas à vélo ou n'utilisez pas d'outils ou de machines 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

▪ Adultes

- 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.

▪ Enfants et adolescents

La dose de Xarelto dépend du poids corporel et sera calculée par le médecin.

- La dose recommandée pour les enfants et les adolescents **ayant un poids corporel compris entre 30 kg et moins de 50 kg** est d'un comprimé de **Xarelto 15 mg** une fois par jour.
- La dose recommandée pour les enfants et les adolescents **ayant un poids corporel de 50 kg ou plus** est d'un comprimé de **Xarelto 20 mg** une fois par jour.

Prenez chaque dose de Xarelto avec une boisson (par exemple : de l'eau ou du jus) au cours d'un repas. Prenez les comprimés chaque jour environ à la même heure. Pensez à régler une alarme pour vous en rappeler.

Aux parents et aidants : veuillez suivre l'enfant afin de s'assurer que la totalité de la dose a été prise.

La dose de Xarelto étant basée sur le poids corporel, il est important de bien respecter les visites prévues chez le médecin, car un ajustement de la dose peut être nécessaire en fonction des changements de poids.

N'ajustez jamais la dose vous-même. Le médecin ajustera la dose si nécessaire.

Ne divisez pas le comprimé dans le but de donner une partie de dose d'un comprimé. Si une dose plus faible est nécessaire, utilisez l'autre présentation de Xarelto sous forme de granulés pour suspension buvable.

Pour les enfants et les adolescents qui ne parviennent pas à avaler les comprimés entiers, il convient d'utiliser Xarelto sous forme de granulés pour suspension buvable.

Si la suspension buvable n'est pas disponible, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pomme immédiatement avant l'administration. Ce mélange doit être suivi d'un repas. Si nécessaire, votre médecin pourra également administrer le comprimé de Xarelto écrasé par l'intermédiaire d'une sonde gastrique.

Si vous recrachez la dose ou vomissez

- Moins de 30 minutes après avoir pris Xarelto, prenez une nouvelle dose.
- Plus de 30 minutes après avoir pris Xarelto, **ne** prenez **pas** de nouvelle dose. Dans ce cas, prenez la dose de Xarelto suivante à l'heure habituelle.

Contactez le médecin si vous recrachez ou vomissez systématiquement après avoir pris Xarelto.

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 oubliez de prendre Xarelto

- Adultes, enfants et adolescents :

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 dans la même journée 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.

- Adultes :

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 avez pris plus de Xarelto que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de comprimés de Xarelto. Ingérer trop de Xarelto augmente le risque de saignement.

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 visant à réduire la formation de caillots sanguins, 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.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Signes d'un saignement**

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une faiblesse d'un côté du corps, des vomissements, des convulsions, une diminution du niveau de conscience et une raideur de la nuque.

Il s'agit d'une urgence médicale grave. Consultez immédiatement un médecin !)

- 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

Votre médecin pourra décider de surveiller plus étroitement votre santé ou de modifier votre traitement.

- **Signes de réactions cutanées sévères**

- 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)
- une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies du sang et maladie systémique (syndrome DRESS).

La fréquence de ces effets indésirables est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).

- **Signes de réactions allergiques sévères**

- 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 réactions allergiques sévères 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 observés chez les adultes, les enfants et les adolescents

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 (voir plus haut, les signes de saignements)
- 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)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- accumulation d'éosinophiles, un type de globules blancs granulocytaires qui provoquent une inflammation des poumons (pneumonie à éosinophiles)

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

- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- saignement au niveau des reins, avec parfois présence de sang dans les urines, entraînant une incapacité des reins à fonctionner correctement (néphropathie liée aux anticoagulants)
- 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)

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

En général, les effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents traités par Xarelto étaient d'un type similaire à ceux observés chez les adultes et étaient principalement d'intensité légère à modérée.

Effets indésirables observés les plus souvent chez les enfants et les adolescents :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- mal de tête,
- fièvre,
- saignement de nez,
- vomissements

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- augmentation des battements cardiaques,
- analyses de sang pouvant montrer une augmentation de la bilirubine (pigment de la bile)
- thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes, les cellules qui aident le sang à coaguler)
- saignements menstruels abondants

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- analyses de sang pouvant montrer une augmentation d'une sous-catégorie de bilirubine (bilirubine directe, pigment de la bile)

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.

Comprimés écrasés

Les comprimés écrasés sont stables dans l'eau ou dans la compote de pomme pendant au maximum 4 heures.

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 1 216 3300

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: +31-23-799 1000

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)21-529 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 (Northern Ireland)
Bayer AG
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

A ne pas utiliser chez les enfants
rivaroxaban

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) ou des tumeurs localisées dans l'estomac, les intestins, l'appareil génital ou l'appareil urinaire.
 - 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 vous savez que vous présentez une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié
- 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

Le kit d'initiation de traitement par Xarelto **n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans** car il est spécifiquement conçu pour l'initiation du traitement des patients adultes. Il n'est pas adapté à une utilisation chez les enfants et adolescents.

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, ne roulez pas à vélo ou n'utilisez pas d'outils ou de machines 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 visant à réduire la formation de caillots sanguins, 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.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Signes de saignement**

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une faiblesse d'un côté du corps, des vomissements, des convulsions, une diminution du niveau de conscience et une raideur de la nuque.

Il s'agit d'une urgence médicale grave. Consultez immédiatement un médecin !)

- 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

Votre médecin pourra décider de surveiller plus étroitement votre santé ou de modifier votre traitement.

- **Signes de réactions cutanées sévères**

- 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).
- une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies du sang et maladie systémique (syndrome DRESS). La fréquence de ces effets indésirables est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).

- **Signes de réactions allergiques sévères**

- 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 réactions allergiques sévères 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 (voir plus haut, les signes de saignements)
- 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)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- accumulation d'éosinophiles, un type de globules blancs granulocytaires qui provoquent une inflammation des poumons (pneumonie à éosinophiles)

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

- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- saignement au niveau des reins, avec parfois présence de sang dans les urines, entraînant une incapacité des reins à fonctionner correctement (néphropathie liée aux anticoagulants)
- 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.

Comprimés écrasés

Les comprimés écrasés sont stables dans l'eau ou dans la compote de pomme pendant au maximum 4 heures.

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 1 216 3300

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: +31-23-799 1000

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)21-529 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 (Northern Ireland)
Bayer AG
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 1 mg/mL granulés pour suspension buvable rivaroxaban

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes. Cette notice a été rédigée à l'attention du patient (« vous ») et du parent ou de l'aidant qui administrera ce médicament à l'enfant.

- 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 ou a été personnellement prescrit à l'enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de votre enfant.
- Si vous ou l'enfant 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 ou d'administrer Xarelto
3. Comment prendre ou administrer Xarelto
4. Quels sont les 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.

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.

Xarelto est utilisé chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons et les jeunes enfants, les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans pour :

- traiter les caillots sanguins et prévenir la réapparition de caillots dans les veines ou dans les vaisseaux sanguins des poumons, après un traitement initial d'au moins 5 jours avec des médicaments injectables utilisés pour traiter les caillots sanguins.

Veillez lire et suivre les Instructions d'utilisation fournies avec ce médicament pour savoir comment préparer et prendre ou comment administrer Xarelto suspension buvable.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ou d'administrer Xarelto

Ne prenez ou n'administrez jamais Xarelto si vous ou l'enfant

- êtes allergiques au rivaroxaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6 de cette notice)
- êtes sujets à des saignements excessifs
- 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)
- prenez déjà des médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran,

apixaban ou héparine par ex.) sauf

- lorsque vous changez de médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins ou
- si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte

- présentez une maladie du foie associée à un risque de saignement accru
- êtes enceintes ou allaitez.

Si vous ou l'enfant êtes dans l'une de ces situations, **ne prenez pas ou n'administrez pas Xarelto et prévenez votre médecin.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Xarelto si :

- vous ou l'enfant présentez un risque accru de saignement. Cela pourrait être le cas dans les situations suivantes :
 - insuffisance rénale modérée ou sévère, car l'état de la fonction rénale peut avoir une influence sur la quantité de médicament pouvant agir dans le corps
 - vous ou l'enfant prenez d'autres médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), si ceux-ci sont absolument nécessaires (voir la rubrique « Ne prenez ou n'administrez jamais 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 une maladie qui entraîne des remontées acides de l'estomac vers l'œsophage ou des tumeurs localisées dans l'estomac, les intestins, l'appareil génital ou l'appareil urinaire.
 - 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.
- vous ou l'enfant avez une valve cardiaque artificielle
- vous ou l'enfant présentez une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins)
- vous ou l'enfant avez une pression artérielle instable
- un autre traitement ou une intervention chirurgicale est prévu pour enlever le caillot sanguin des poumons

Si vous ou l'enfant êtes dans l'une de ces situations, **prévenez votre médecin** avant de prendre ou d'administrer Xarelto. Le médecin décidera si vous ou l'enfant devez être traités par ce médicament et s'il est nécessaire de vous surveiller étroitement.

Ne donnez jamais Xarelto à des enfants âgés de moins de 6 mois qui

- sont nés avant 37 semaines de grossesse, ou
- pèsent moins de 2,6 kg, ou
- ont eu moins de 10 jours d'alimentation par allaitement ou lait infantile

Dans ces situations, la posologie de Xarelto ne peut être définie avec précision et n'a pas été étudiée chez ces enfants.

Si vous ou l'enfant devez bénéficier d'une intervention chirurgicale

- Il est très important de prendre ou d'administrer 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 la colonne vertébrale (pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou pour l'injection d'un calmant, par ex.)
 - il est très important de prendre ou d'administrer 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 ou l'enfant 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. Dans ce cas, des soins urgents sont nécessaires.

Enfants et adolescents

La suspension buvable de Xarelto est destinée à être utilisée chez les patients âgés de moins de 18 ans pour traiter les caillots et prévenir la réapparition de caillots dans les veines ou dans les vaisseaux sanguins des poumons. Les informations disponibles concernant son utilisation chez l'enfant et l'adolescent, dans d'autres indications, ne sont pas suffisantes.

Autres médicaments et Xarelto

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous ou l'enfant prenez, ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

- Si vous ou l'enfant 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 médicaments 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 médicaments pour soulager l'inflammation et les 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 ou l'enfant êtes dans l'une de ces situations, **prévenez votre médecin** avant de prendre ou d'administrer Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous ou l'enfant devez être traités par ce médicament et si une surveillance étroite est nécessaire.

Si le médecin pense que vous ou l'enfant présentez un risque élevé de développer un ulcère de l'estomac ou de l'intestin, un traitement préventif contre les ulcères pourrait être nécessaire.

- Si vous ou l'enfant 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 ou l'enfant êtes dans l'une de ces situations, **prévenez votre médecin** avant de prendre ou d'administrer Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être réduit. Le médecin décidera si vous ou l'enfant devez être traités par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

Grossesse et allaitement

- Si vous ou l'adolescente êtes enceintes ou allaitez, **ne prenez pas ou n'administrez pas Xarelto**.
- Si il y a une **chance** que vous ou l'adolescente puissiez tomber enceinte, un contraceptif fiable doit être utilisé pendant la période de traitement par Xarelto.
- Si vous ou l'adolescente tombez enceintes pendant le traitement par ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin qui décidera comment le traitement doit se poursuivre.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xarelto peut être à l'origine de sensations vertigineuses ou d'évanouissements. Vous ou l'enfant ne devez pas conduire, rouler à vélo, ni utiliser d'outils ou de machines si vous êtes sujets à ces symptômes.

Xarelto contient du benzoate de sodium et du sodium

Ce médicament contient 1,8 mg de benzoate de sodium (E 211) par mL de suspension buvable. Le benzoate de sodium (E 211) peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par millilitre, c.-à-d. essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre ou administrer Xarelto

Veillez à toujours prendre ce médicament ou administrer ce médicament à l'enfant en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Veillez vous assurer que les informations correctes concernant la quantité et la fréquence des administrations de Xarelto sont indiquées à l'emplacement prévu sur la boîte. Si ce n'est pas le cas, demandez à votre pharmacien ou médecin de vous donner les informations nécessaires.

Instructions d'utilisation

Pour savoir comment préparer et prendre ou comment administrer la suspension buvable de Xarelto :

- Consultez le livret d'instructions d'utilisation qui se trouve dans la boîte et
- Regardez la vidéo éducative accessible via le QR code imprimé sur la carte de surveillance patient qui vous est remis avec ce médicament.

Comment prendre ou administrer

Prenez ou administrez la suspension buvable de Xarelto au cours de l'alimentation (lait maternel ou infantile) ou d'un repas. Chaque dose de Xarelto doit être avalée avec une quantité de liquide type (par exemple, de 20 mL pour les enfants âgés de 6 mois à 240 mL pour les adolescents). Cette quantité de liquide type peut inclure le volume de boisson habituel utilisé pour l'alimentation (par exemple, lait maternel, lait infantile, supplémentation nutritionnelle orale).

Votre médecin pourra également administrer la suspension buvable par une sonde gastrique.

Quelle quantité prendre ou administrer

La dose de Xarelto dépend du poids corporel du patient. Elle sera calculée par le médecin qui déterminera une quantité (volume) en millilitres (mL) de la suspension buvable. Celle-ci devra être mesurée à l'aide de la seringue bleue (seringue de 1 mL, ou 5 mL ou 10 mL, voir le Tableau 1) fournie avec ce médicament. Votre médecin prescrira le volume requis et précisera quelle seringue vous devez utiliser.

Votre médecin vous dira quelle quantité de suspension buvable vous ou l'enfant devez prendre.

Vous trouverez ci-dessous le tableau que votre médecin utilisera. **N'ajustez pas la dose vous-même.**

Tout le matériel nécessaire à la préparation et à l'administration de la suspension buvable est fourni avec le médicament (à l'exception de l'eau plate). Utilisez uniquement de l'eau non gazeuse pour éviter la formation de bulles. **Utilisez uniquement la seringue fournie** pour administrer Xarelto, afin d'être certain d'administrer la dose exacte. N'utilisez pas d'autres méthodes pour administrer la solution, que ce soit une autre seringue, une cuillère, etc.

La dose de Xarelto étant basée sur le poids corporel, il est important de bien respecter les visites prévues chez le médecin, car un ajustement de la dose peut être nécessaire puisque le poids change, en particulier pour les enfants pesant moins de 12 kg. Vous vous assurerez ainsi de donner à votre enfant la dose correcte de Xarelto.

Tableau 1 : Dose de Xarelto recommandée chez les enfants

Poids corporel [kg]	Dose unique*	Nombre de prise(s) par jour	Dose quotidienne totale *	Modèle de seringue bleue adaptée
de 2,6 à moins de 3	0,8 mL	3 fois	2,4 mL	1 mL
de 3 à moins de 4	0,9 mL		2,7 mL	
de 4 à moins de 5	1,4 mL		4,2 mL	5 mL
de 5 à moins de 7	1,6 mL		4,8 mL	
de 7 à moins de 8	1,8 mL		5,4 mL	
de 8 à moins de 9	2,4 mL		7,2 mL	
de 9 à moins de 10	2,8 mL		8,4 mL	
de 10 à moins de 12	3,0 mL		9,0 mL	
de 12 à moins de 30	5,0 mL	2 fois	10,0 mL	5 mL ou 10 mL
de 30 à moins de 50	15,0 mL	1 fois	15,0 mL	10 mL
50 ou plus	20,0 mL		20,0 mL	

*1 mL de suspension buvable correspond à 1 mg de rivaroxaban

Votre médecin pourra également prescrire des comprimés si vous ou l'enfant êtes capables de les avaler et pesez au moins 30 kg.

A quel moment prendre ou administrer Xarelto

Prenez ou administrez la suspension buvable comme on vous l'a demandé, chaque jour, jusqu'à ce que médecin vous dise d'arrêter.

Prenez ou administrez la suspension buvable à heure fixe chaque jour pour vous aider à vous en rappeler.

Pensez à régler une alarme pour vous en rappeler.

Veuillez surveiller l'enfant pour s'assurer que la dose complète a été prise.

Si le médecin vous a dit de prendre ou d'administrer Xarelto :

- une fois par jour, faites-le à 24 heures d'intervalle environ,
- deux fois par jour, faites-le à 12 heures d'intervalle environ,
- trois fois par jour, faites-le à 8 heures d'intervalle environ.

Votre médecin décidera pendant combien de temps vous ou l'enfant devrez poursuivre le traitement.

Si vous ou l'enfant recrachez la dose ou vomissez

- Moins de 30 minutes après la prise de Xarelto, prenez ou administrez une nouvelle dose.
- Plus de 30 minutes après la prise de Xarelto, **ne prenez pas** ou **n'administrez pas** de nouvelle dose. Prenez ou administrez la dose de Xarelto suivante à l'heure habituelle.

Contactez le médecin si vous ou l'enfant recrachez ou vomissez systématiquement après la prise de Xarelto.

Si vous oubliez de prendre ou d'administrer Xarelto

- **Si vous prenez ou administrez Xarelto une fois par jour**, prenez ou administrez la dose oubliée de Xarelto dès que vous vous en apercevez le jour même. Si cela n'est pas possible, passez la dose. Prenez ou administrez ensuite la dose suivante de Xarelto le jour suivant. Ne prenez ou n'administrez pas plus d'une dose par jour.
- **Si vous prenez ou administrez Xarelto deux fois par jour :**
 - Dose oubliée le matin : prenez ou administrez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez. Cette dose peut être prise ou administrée en même temps que la dose du soir.
 - Dose oubliée le soir : vous ne pouvez prendre ou administrer la dose oubliée que ce soir-là. Vous ne pouvez pas prendre ou administrer deux doses le lendemain matin.
- **Si vous prenez ou administrez Xarelto trois fois par jour**, ne compensez pas la dose oubliée. Continuez avec la dose suivante prévue (administrée toutes les 8 heures).

Le jour suivant la dose oubliée, continuez, comme prescrit par le médecin, votre schéma quotidien habituel à une, deux ou trois prises.

Si vous avez pris ou administré plus de Xarelto que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris ou administré trop de suspension buvable de Xarelto. L'ingestion ou l'administration de trop de Xarelto augmente le risque de saignement.

Si vous arrêtez de prendre ou d'administrer Xarelto

N'arrêtez pas 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. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments du même type visant à réduire la formation de caillots sanguins, 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.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous ou l'enfant présentez l'un des effets indésirables suivants :

• **Signes de saignement**

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une faiblesse d'un côté du corps, des vomissements, des convulsions, une diminution du niveau de conscience et une raideur de la nuque.

Il s'agit d'une urgence médicale grave. Consultez immédiatement un médecin !)

- 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

Votre médecin pourra décider de surveiller plus étroitement votre santé ou celle de votre enfant ou de modifier le traitement.

• **Signes de réactions cutanées sévères**

- 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)
- une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies du sang et maladie systémique (syndrome DRESS)

La fréquence de ces effets indésirables est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).

• **Signes de réactions allergiques sévères**

- 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 des réactions allergiques sévères sont très rares (réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique ; pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) et peu fréquentes (œdème de Quincke et œdème allergique ; pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100).

Liste globale des effets indésirables éventuels observés chez les adultes, les enfants et les adolescents :

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 (voir plus haut, les effets secondaires éventuels qui peuvent être le signe de saignement)
- 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)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- accumulation d'éosinophiles, un type de globules blancs granulocytaires qui provoquent une inflammation des poumons (pneumonie à éosinophiles)

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

- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- saignement au niveau des reins, avec parfois présence de sang dans les urines, entraînant une incapacité des reins à fonctionner correctement (néphropathie liée aux anticoagulants)
- 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)

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

En général, les effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents traités par Xarelto étaient d'un type similaire à ceux observés chez les adultes et étaient principalement d'intensité légère à modérée.

Effets indésirables observés les plus souvent chez les enfants et les adolescents :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- mal de tête,
- fièvre,
- saignement de nez,
- vomissements

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- augmentation des battements cardiaques,
- analyses de sang pouvant montrer une augmentation de la bilirubine (pigment de la bile)
- thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes, les cellules qui aident le sang à coaguler)
- saignements menstruels abondants

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- analyses de sang pouvant montrer une augmentation d'une sous-catégorie de bilirubine (bilirubine directe, pigment de la bile)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ou l'enfant 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 le flacon après « EXP ».

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Après préparation, la durée de conservation de la suspension est de 14 jours à température ambiante.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler. À conserver en position verticale après reconstitution.

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. Un flacon en verre contient 51,7 mg (pour le flacon de 100 mL) ou 103,4 mg (pour le flacon de 250 mL) de rivaroxaban. Après préparation, chaque mL de suspension contient 1 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont : Acide citrique anhydre (E 330), hypromellose (2910), mannitol (E 421), cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose sodique, benzoate de sodium (E 211) (voir la rubrique 2 « Xarelto contient du benzoate de sodium et du sodium »), sucralose (E 955), gomme xanthane (E 415), arôme doux et crémeux (consiste en des substances aromatisantes, maltodextrine (maïs), propylène glycol (E 1520) et gomme arabique (E 414).

Comment se présente Xarelto et contenu de l'emballage extérieur

Xarelto granulés pour suspension buvable consiste en des granulés blancs dans un flacon en verre muni d'un bouchon à vis avec sécurité enfant.

Conditionnements

- Pour les enfants **pesant moins de 4 kg** :
Boîte pliante avec un flacon en verre brun (100 mL) contenant 2,625 g de granulés (correspondant à 51,7 mg de rivaroxaban), deux seringues bleues de 1 mL, une seringue à eau de 50 mL et un adaptateur.
- Pour les enfants **pesant 4 kg ou plus** :
Boîte pliante avec un flacon en verre brun (250 mL) contenant 5,25 g de granulés (correspondant à 103,4 mg de rivaroxaban), deux seringues bleues de 5 mL et deux seringues bleues de 10 mL, une seringue à eau de 100 mL et un adaptateur.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le volume (dose) ajusté en fonction du poids individuel ainsi que la fréquence d'administration doivent être précisés par le prescripteur. Ces informations doivent être écrites sur l'emballage extérieur lorsque le médicament est remis aux parents, aux aidants ou aux patients.

Veuillez respecter attentivement le livret d'Instructions d'utilisation fourni dans chaque boîte.

Regardez la vidéo éducationnelle accessible via le QR code imprimé sur la carte de surveillance patient qui vous est remis avec ce médicament.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Bayer AG
51368 Leverkusen
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 1 216 3300

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: +31-23-799 1000

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)21-529 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 (Northern Ireland)
Bayer AG
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> .

Instructions d'utilisation

Instructions d'utilisation

Xarelto 1 mg/mL

Flacon de 100 mL contenant 2,625 g de granulés pour préparation pour suspension buvable
Substance pharmaceutique active : rivaroxaban

Préparation et administration de la suspension buvable (mélange granulés-eau)

Glossaire et symboles

- Granulés : poudre (fournie dans le flacon) contenant la substance pharmaceutique active.
- Seringue à eau : seringue de 50 mL utilisée pour mesurer et ajouter 50 mL d'eau dans le flacon contenant les granulés de Xarelto.
- Suspension : mélange granulés-eau (pour administration orale).
- Seringue bleue : seringue avec piston bleu pour prélever et administrer Xarelto par voie orale.



Attention : Consultez les Instructions d'utilisation qui contiennent d'importants avertissements et précautions



Consultez les instructions d'utilisation



À conserver à l'abri de la lumière du soleil



À protéger de l'humidité



Date de fabrication



Date de péremption



Numéro de référence



Numéro du lot



Voie orale uniquement

Avant de commencer

- Lisez attentivement toutes les rubriques des Instructions d'utilisation avant d'utiliser Xarelto pour la première fois et avant chaque administration.
- Regardez la vidéo éducative accessible via le QR code imprimé sur la carte de surveillance patient qui vous a été remise avec ce médicament.
- Assurez-vous de bien comprendre les instructions avant de commencer. Si elles ne sont pas claires, appelez votre médecin.
- Vous trouverez de plus amples informations sur Xarelto dans la notice patient.

Contenu de la boîte

Chaque boîte de Xarelto contient les composants suivants :



1 flacon muni d'un bouchon à vis avec sécurité enfant contenant les granulés de Xarelto.



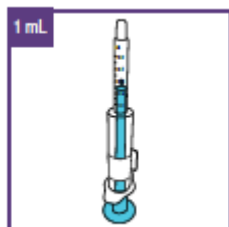
1 seringue à eau de 50 mL (à usage unique)

La seringue à eau s'utilise pour prélever la quantité exacte d'eau nécessaire qui servira à préparer la suspension de Xarelto.



1 adaptateur pour flacon

L'adaptateur est inséré dans le col du flacon contenant les granulés de Xarelto après que la quantité d'eau exacte ait été ajoutée dans le flacon. Cet adaptateur pour flacon permet de raccorder la seringue bleue au flacon afin d'être certain de prélever la bonne quantité de suspension du flacon dans la seringue bleue.



2 seringues bleues de 1 mL (l'une d'elle est une seringue de recharge)

Cette seringue bleue est utilisée pour administrer des volumes allant jusqu'à **1 mL**.

Utilisez la seringue bleue adéquate pour le volume de suspension à administrer.

Les seringues bleues possèdent un bouton **rouge** en dessous de l'étiquette. Ce bouton sert à régler le volume de dose requis.

Gardez l'étiquette positionnée à cet endroit sur la seringue bleue jusqu'à ce qu'il soit demandé dans les instructions de la retirer.



1 Livret d'instructions d'utilisation (ce document)

Ces instructions décrivent la préparation de la suspension ainsi que l'utilisation et la manipulation de la seringue bleue.



1 Notice

La notice contient des informations importantes à propos de Xarelto.



1 Carte d'alerte du patient

Informations importantes en cas d'urgence.

Le patient doit toujours la conserver sur lui et la présenter à chaque médecin ou dentiste avant tout traitement.



Informations relatives à la sécurité :

Ne pas débiller les différentes pièces avant qu'il ne soit indiqué dans les instructions que vous devez le faire.
Ne pas utiliser Xarelto si l'une des pièces a été ouverte ou endommagée.
Ne pas utiliser Xarelto après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Avertissements et précautions

- Utilisez **uniquement** de l'eau potable plate pour préparer la suspension, pour éviter la formation de bulles. Ce qui veut dire que vous pouvez utiliser :
 - de l'eau froide du robinet ou
 - de l'eau minérale non gazeuse (plate)
- Il est très important d'ajouter la quantité d'eau exacte aux granulés dans le flacon pour être certain d'obtenir la concentration correcte de Xarelto.
 - Utilisez la seringue à eau pour mesurer les 50 mL d'eau, voir ci-dessous pour plus d'informations.
 - Mesurez le volume d'eau à ajouter au flacon avec une grande précision.
- Après la préparation, la suspension peut être utilisée pendant 14 jours si elle est stockée à température ambiante.
Veillez à inscrire la date de péremption de la suspension (date de préparation plus 14 jours) dans l'espace prévu sur l'étiquette du flacon.
- **Ne pas** conserver la suspension à une température supérieure à 30 °C. **Ne pas** congeler.
Si la suspension a été conservée au réfrigérateur, laissez-la se réchauffer à température ambiante avant de prélever la dose nécessaire.
- Agitez la suspension **pendant au minimum 60 secondes** pour la préparation initiale
- Agitez la suspension **pendant au minimum 10 secondes** avant chaque administration.
- Il est très important d'administrer le volume (dose) de Xarelto prescrit.
 - Assurez-vous de connaître la dose prescrite et la fréquence d'administration. Demandez à votre médecin ou pharmacien si vous ne connaissez pas la dose et la fréquence prescrites.

- Ajustez soigneusement la seringue bleue en fonction du volume prescrit.
- Administrez la dose prescrite à l'aide de la seringue bleue. Pour savoir combien de fois par jour doit être administrée la dose prescrite, suivez les instructions données par votre médecin.
- Vérifiez qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue bleue avant d'administrer la suspension buvable.
- S'il arrive régulièrement que votre enfant ne prenne pas toute la dose prescrite ou en recrache une partie, appelez le médecin de votre enfant pour savoir quoi faire.
- Entre les administrations, conservez la suspension buvable hors de la vue et de la portée des enfants.
- Conservez le livret d'instructions d'utilisation pour pouvoir les relire plus tard pendant l'utilisation de Xarelto.

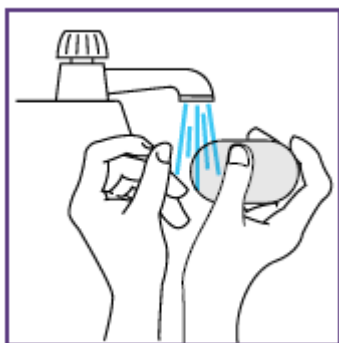
Utilisation du Xarelto

- La suspension de Xarelto est uniquement destinée à un usage par voie orale.
- Le volume et la fréquence d'administration de Xarelto dépendent du poids de votre enfant, cela changera donc au fil du temps si votre enfant doit recevoir Xarelto pendant une longue période.
 - Le médecin de votre enfant vous indiquera le volume exact (dose).
 - **Ne changez pas la dose vous-même**
 - Utilisez **toujours** le volume prescrit par le médecin de votre enfant et vérifiez que la dose et la fréquence d'administration soient bien indiquées dans l'espace prévu sur la boîte. Si cela n'est pas indiqué, demandez à votre pharmacien ou au médecin de votre enfant d'indiquer les informations nécessaires.
- Suivez les Instructions d'utilisation détaillées décrites aux chapitres suivants.
- Veillez à bien respecter les instructions concernant l'administration :
 - Prise : trois fois par jour
 - Administration : environ toutes les 8 heures, lors de l'alimentation

1. Préparation de la suspension buvable

Étape 1.1 : Préparation – Pour commencer

La préparation de la suspension se fait en une fois pour chaque nouvel emballage.
Avant de préparer la suspension :



- a. Lavez-vous les mains rigoureusement avec du savon puis séchez-les.

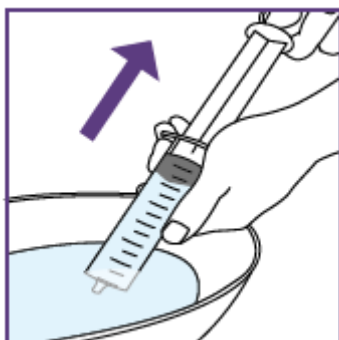


- b. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette apposée sur la boîte.
N'utilisez pas le médicament si la date de péremption est dépassée.

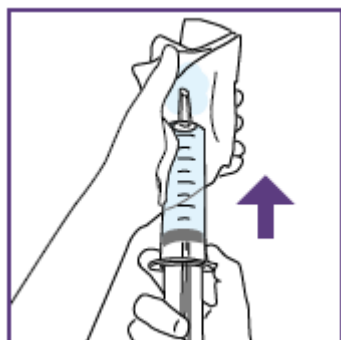
- c. Procurez-vous les éléments supplémentaires suivants :
- Un récipient contenant au moins 150 mL d'eau :
 - de l'eau froide du robinet ou de l'eau minérale plate (non gazeuse)
 - l'eau doit être à température ambiante
 - Un chiffon qui permettra d'éponger tout surplus d'eau

Étape 1.2 : Remplir le volume d'eau requis

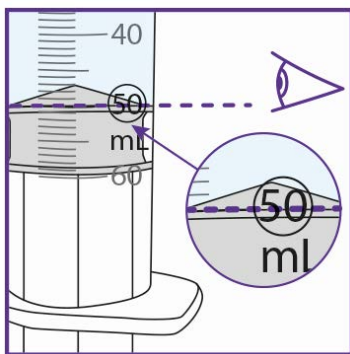
Chaque fois que vous ouvrez un nouvel emballage, vous devez utiliser uniquement le matériel neuf fourni dans ce nouvel emballage.




- a. Déballez la seringue à eau.
- b. Plongez le bout de la seringue à eau dans le récipient d'eau.
- c. Prélevez un volume de plus de 50 mL.
Pour cela, tirez la tige du piston vers vous, et assurez-vous que le bout de la seringue (l'ouverture) reste sous l'eau pendant toute la durée de la manipulation. C'est pour éviter que des bulles ne s'insèrent dans la seringue.
- d. Retirez la seringue de l'eau.
- e. Tournez la seringue à eau de façon à ce que l'ouverture soit tournée vers le haut.
→ S'il y a des bulles d'air, elles vont venir se loger dans le haut de la seringue lorsque vous la tenez de cette façon.
Tapotez avec vos doigts pour chasser les bulles d'air éventuelles vers le haut.

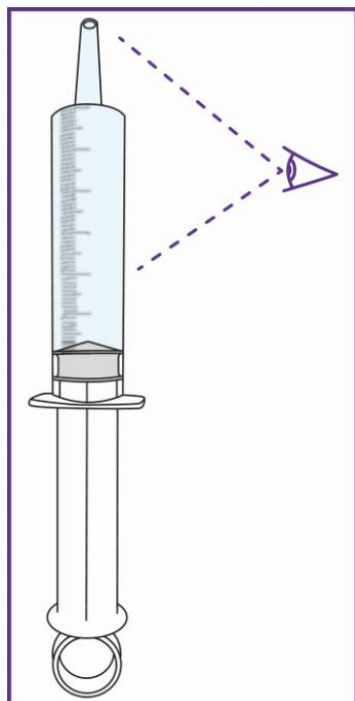


- f. Poussez la tige du piston jusqu'à ce que l'anneau supérieur atteigne la graduation de 50 mL.
→ Lorsque vous appuyez sur le piston, il est possible que de l'eau sorte de la pointe de la seringue à eau. Cette eau qui s'échappe peut-être absorbée avec un chiffon.

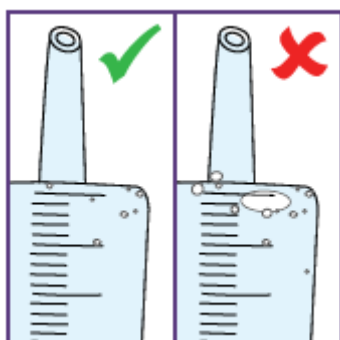


	Informations relatives à la sécurité :
---	---

Pour pouvoir obtenir la concentration exacte de la suspension, l'anneau supérieur du piston noir **doit être placé exactement au niveau de la graduation de 50 mL.**



- g. Continuez à tenir la seringue à eau avec l'ouverture vers le haut et contrôlez soigneusement l'eau dans la seringue :
- le volume doit être correct,
 - il ne doit pas y avoir de bulles d'air.
- Les petites bulles d'air ne sont pas problématiques, mais les grosses bulles d'air sont problématiques. Voir ci-dessous pour plus d'explications.



- h. **Si la seringue n'est pas remplie correctement ou si elle contient trop d'air :**
- Videz la seringue à eau.
 - Répétez les étapes b. à h.

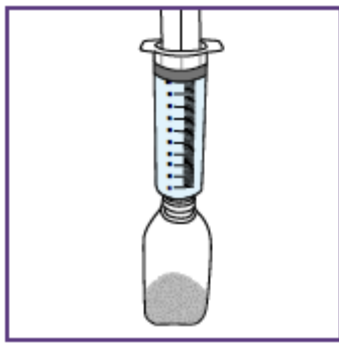
Étape 1.3 : Ajouter l'eau aux granulés

a. Si les granulés dans le flacon semblent être trop compacts :

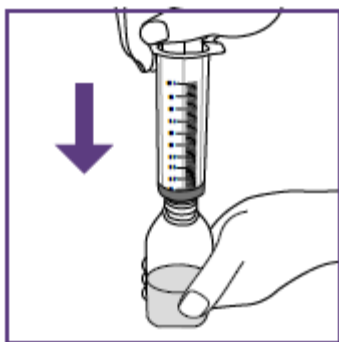
- Tapotez doucement le flacon sur votre main.
- **Soyez prudent** car le flacon est en verre.



b. Dévissez le bouchon de sécurité enfant du flacon (« appuyez et tournez dans le sens contraire des aiguilles d'une montre »).



c. Placez la seringue à eau remplie sur le bord supérieur de l'ouverture du flacon.



d. Maintenez le flacon fermement.

e. Enfoncez doucement la tige du piston vers le bas.

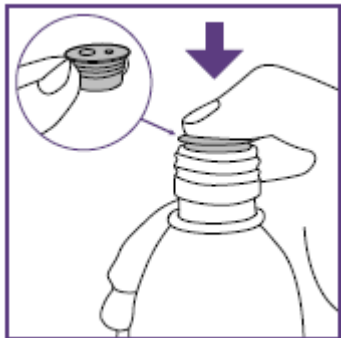
La totalité du volume d'eau doit être transférée dans le flacon.

f. Jetez la seringue à eau de 50 mL avec les déchets ménagers.

Étape 1.4 : Fixer l'adaptateur et mélanger la suspension buvable

L'adaptateur s'utilise pour remplir la seringue bleue avec la suspension.

a. Déballez l'adaptateur du flacon.



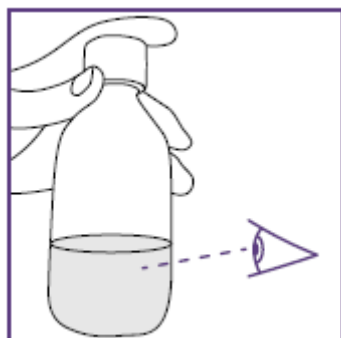
b. Enfoncez l'adaptateur complètement à l'intérieur du col du flacon.



c. Vissez fermement le bouchon sur le flacon pour fermer.



d. Agitez **doucement** le flacon pendant **au moins 60 secondes**.
→ Le but est d'obtenir une suspension bien mélangée.



e. Assurez-vous que la suspension soit bien mélangée :

- il ne doit pas y avoir de grumeaux
- il ne doit pas y avoir de dépôts



Informations relatives à la sécurité :

Pour garantir une dose correcte, la suspension **ne doit pas** contenir de grumeaux ni de dépôts.

- f. **S'il y a des grumeaux ou des dépôts**, répétez les étapes d. à f.
→ Quand il n'y a plus de grumeaux ni dépôts, la suspension est prête à être utilisée.
N'ajoutez pas plus d'eau dans le flacon.
La suspension a une durée de conservation de 14 jours à température ambiante



- g. Indiquez la date de péremption de la solution fraîchement préparée sur l'étiquette du flacon.

Date de préparation + 14 jours

Le pictogramme présenté n'est qu'un exemple.

2. Régler la dose prescrite avec chaque nouvelle seringue bleue

Pour prévenir tout surdosage ou sous-dosage, la dose de suspension exacte est nécessaire.

Avant que vous ne préleviez la première dose du flacon, la seringue bleue incluse doit être réglée conformément à la dose prescrite par le médecin de votre enfant. Ces informations se trouvent dans l'espace prévu sur la boîte. Si aucune information n'a été indiquée dans cet espace, adressez-vous au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.

Après avoir réglé la dose, vous pouvez utiliser cette même seringue bleue pour toutes les administrations à réaliser à partir du flacon de suspension préparé à l'étape 1.

Une fois que la dose a été réglée sur la seringue bleue, elle ne peut plus être modifiée.

La seringue bleue comporte une échelle (mL).

L'échelle de la seringue bleue de 1 mL commence à 0,2 mL.

Les graduations représentent des augmentations de 0,1 mL.

Remarque :

Ne retirez pas l'étiquette détachable avant que l'on ne vous demande de le faire dans les instructions.

La seringue bleue possède un bouton **rouge** permettant d'ajuster le volume. Au départ, ce bouton est recouvert par une étiquette détachable.

En appuyant sur le bouton rouge le volume de la seringue est fixé, ce qui ne peut être effectué qu'une seule fois. **N'appuyez pas** sur le bouton **rouge** avant qu'il ne soit indiqué dans les instructions que vous devez le faire.

Une fois que vous aurez appuyé sur le bouton **rouge**, vous ne pourrez plus ajuster le volume.

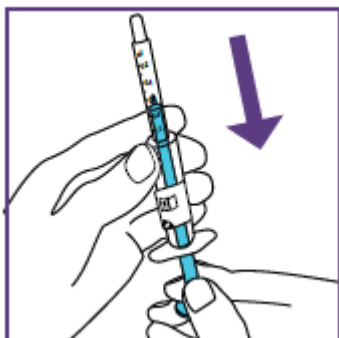


- a. Vérifiez la dose indiquée dans l'espace prévu sur l'extérieur de la boîte.

b. **Si aucune information n'est indiquée :**

Demandez à votre pharmacien ou médecin de vous la communiquer.

c. Maintenez la seringue bleue avec l'ouverture tournée vers le haut.



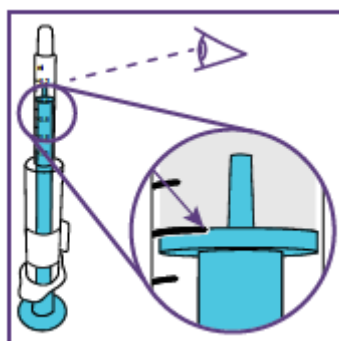
d. Tirez **lentement** la tige du piston jusqu'à ce que l'anneau supérieur atteigne la marque du volume à administrer.

→ Lorsque vous déplacez la tige du piston, vous pouvez entendre un « clic » lors du passage de chaque étape de volume.



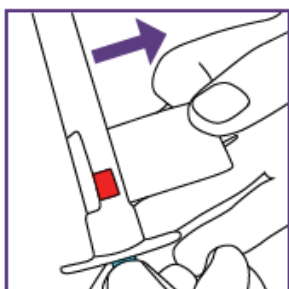
Informations relatives à la sécurité :

Le bord supérieur du piston **doit être parfaitement aligné** sur la marque correcte du volume à administrer.



Le pictogramme présenté n'est qu'un exemple. Votre volume peut être différent.

Attention, ne tirez pas le piston au-delà du volume à administrer. **Soyez prudent, n'appuyez pas** sur l'étiquette lorsque vous tirez le piston.



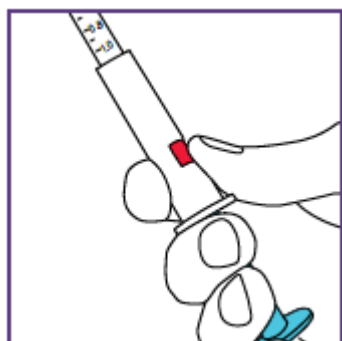
e. Retirez **complètement** l'étiquette de la seringue bleue.

→ Vous pouvez maintenant voir le bouton **rouge** servant à régler le volume.

f. Vérifiez encore une fois la position du piston. Assurez-vous que le bord supérieur du piston soit parfaitement aligné sur la marque correcte du volume à administrer.

g. Si la position du piston bleu ne correspond pas au volume requis :

Faites l'ajustement nécessaire.



h. Si le piston bleu est bien positionné sur le volume requis, appuyer sur le bouton **rouge** pour fixer cet ajustement.

→ La dose requise est maintenant réglée.

→ En appuyant sur le bouton rouge, vous allez entendre un autre « clic ».

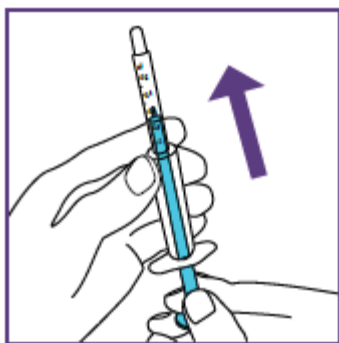
Le « clic » ne sera plus audible par la suite.



Informations relatives à la sécurité :

Si vous remarquez qu'une dose incorrecte a été sélectionnée (vous avez appuyé sur le bouton rouge quand le piston n'était pas sur la bonne position), utilisez la seringue bleue de rechange.

Répétez les étapes a. à h. en utilisant la nouvelle seringue bleue.



- i. Enfoncez le piston vers le haut dans la seringue bleue aussi loin que possible.
→ La seringue bleue peut être maintenant utilisée.

3. Administrer la suspension buvable

Veillez suivre les étapes décrites ci-dessous pour chaque administration requise.

Étape 3.1 : Mélange de la suspension buvable

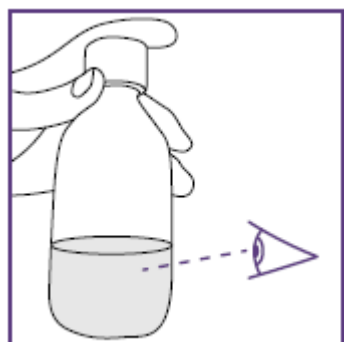


Informations relatives à la sécurité :

Laissez la suspension se réchauffer à température ambiante si elle a été conservée au réfrigérateur.

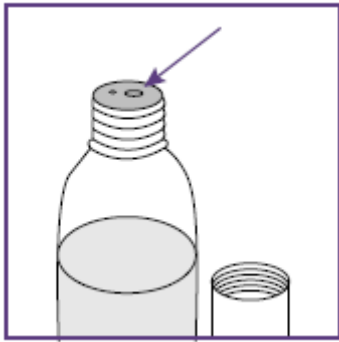


- a. Agitez **doucement** le flacon pendant **au moins 10 secondes** avant chaque prélèvement de dose.
→ Le but est d'obtenir une suspension bien mélangée.



- b. Assurez-vous que la suspension soit bien mélangée, c'est à dire :
- Qu'il ne doit pas y avoir de grumeaux
 - Qu'il ne doit pas y avoir de dépôts
- c. **S'il y a des grumeaux ou des dépôts :**
Répétez les étapes a. et b.

- d. Secouer le flacon peut entraîner la formation de mousse.
Laissez le flacon reposer jusqu'à ce que la mousse se dissolve.



e. Dévissez le bouchon du flacon, mais laissez l'adaptateur sur le dessus du flacon.

Remarque :

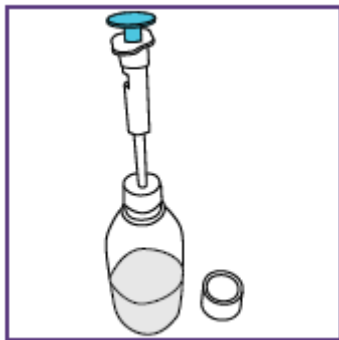
L'ouverture plus large que l'on voit sur l'adaptateur est utilisée pour connecter la seringue bleue.

Il ne doit pas y avoir de liquide sur la surface de l'adaptateur du flacon.

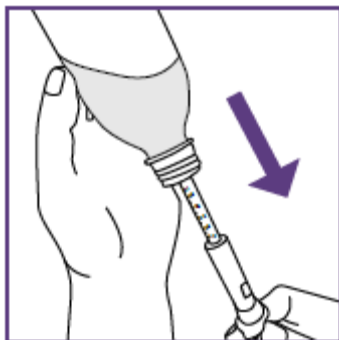
f. **Si du liquide se trouve sur l'adaptateur :**

Épongez le liquide à l'aide d'un chiffon propre.

Étape 3.2 : Prélever la dose requise

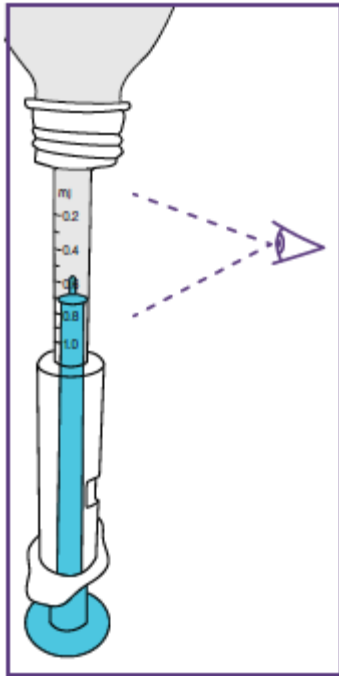


a. Gardez le flacon en position debout. Introduisez **complètement** la pointe de la seringue bleue dans l'ouverture large de l'adaptateur.

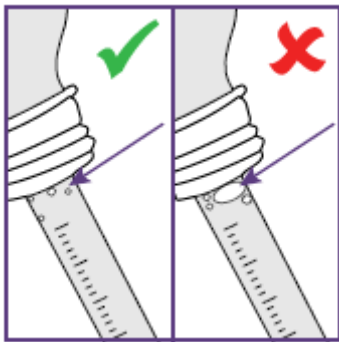


b. Retournez le flacon.

c. Tirez **lentement** sur la tige du piston bleu jusqu'à que vous ne puissiez plus aller plus loin (c.-à-d. jusqu'à que la dose définie soit atteinte).



d. Vérifiez soigneusement la présence d'air dans la seringue.
Les petites bulles d'air ne sont pas problématiques.

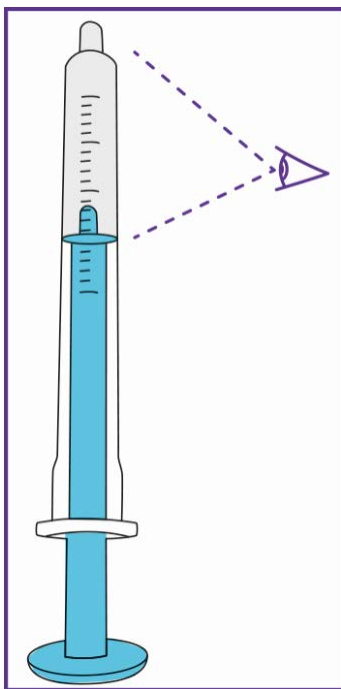


e. S'il y a de plus grosses bulles d'air :

- Réinjectez la suspension dans le flacon en repoussant la tige du piston dans la seringue bleue le plus loin possible.
- Répétez les étapes b. à e.

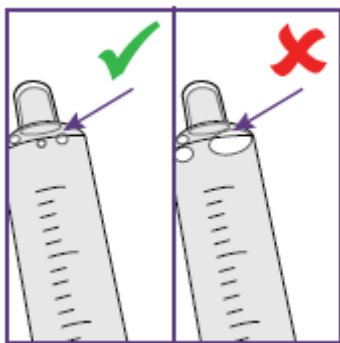
f. Remplacez le flacon en position verticale.

g. Retirez **délicatement** la seringue bleue de l'adaptateur.



h. Tenez la seringue bleue en position verticale et vérifiez :

- que la pointe de la seringue bleue soit remplie.
- que la dose correcte ait bien été aspirée dans la seringue.
- qu'il n'y ait pas de grosses bulles d'air.



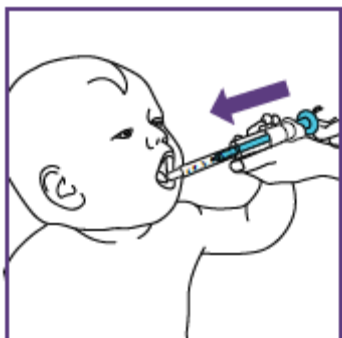
i. S'il y a de grosses bulles d'air ou de l'air dans la pointe :

- Introduisez à nouveau complètement la pointe de la seringue bleue dans l'ouverture large de l'adaptateur.
- Réinjectez la suspension dans le flacon en poussant la tige du piston à l'intérieur de la seringue bleue le plus loin possible.
- Répétez les étapes b. à h jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grosses bulles d'air visible.

j. Vissez le bouchon sur le flacon pour fermer.

Administrez la suspension immédiatement après avoir rempli la seringue bleue (étape 3.3)

Étape 3.3 : Administration de la dose prescrite



- a. Placez la seringue bleue dans la bouche du patient.
- b. Orientez la pointe de la seringue vers la joue pour lui permettre d'avaler naturellement.
- c. Enfoncez **lentement** la tige du piston, jusqu'à ce que vous ne puissiez plus aller plus loin (la seringue bleue est complètement vide).
- d. Assurez-vous que le patient avale bien la dose complète.



Informations relatives à la sécurité :

Le patient doit avaler la dose complète de médicament.
Si à plusieurs reprises, le patient n'avale pas complètement la dose ou s'il vomit, consultez votre médecin pour qu'il vous dise quoi faire.



- e. Encouragez le patient à boire une quantité usuelle de liquide.
 - Pour un nourrisson de 6 mois, par exemple, il peut s'agir de 20 mL.
 - Ce peut être aussi via l'allaitement maternel.

4. Nettoyage et conservation

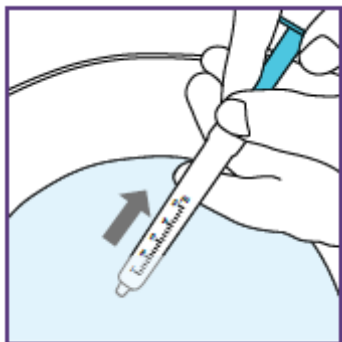
La seringue bleue doit être nettoyée après chaque utilisation.

Veillez suivre les étapes ci-dessous pour le nettoyage du dispositif. **Trois** cycles de nettoyage en tout sont nécessaires pour garantir un nettoyage adéquat.

Avant de commencer, vous aurez besoin du matériel suivant pour l'étape 4.1 :

- deux récipients (tasse ou bol, par exemple)
 - un récipient rempli d'eau potable,
 - l'autre récipient doit être vide

Étape 4.1 : Nettoyage



- a. Plongez l'extrémité de la seringue bleue dans le récipient d'eau.
- b. Aspirez l'eau jusqu'à ce que le piston ne puisse plus aller plus loin.



- c. Videz le contenu de la seringue bleue dans le récipient vide.

- d. Répétez les étapes a. à c. **encore deux fois.**
- e. Après le nettoyage, enfoncez la tige du piston jusqu'à ce qu'elle ne puisse plus aller plus loin.
- f. Séchez la surface extérieure de la seringue à l'aide d'un chiffon propre.



Informations relatives à la sécurité :

- Ne nettoyez pas la seringue bleue au lave-vaisselle.
- Ne faites jamais bouillir la seringue bleue.

Étape 4.2 : Conservation

Conservez la seringue bleue dans un endroit propre et sec jusqu'à la prochaine utilisation (dans la boîte du Xarelto qui vous a été donnée par exemple).
À conserver à l'abri de la lumière du soleil.



Informations relatives à la sécurité :

La seringue bleue **peut être utilisée pendant une durée maximale de 14 jours.**

Conservez la suspension à une température inférieure à 30 °C.



Informations relatives à la sécurité :

Ne pas congeler la suspension.

La suspension préparée est stable pendant une durée maximale de 14 jours à température ambiante (date de préparation plus 14 jours).

Tenir Xarelto hors de la vue et de la portée des enfants.

Conserver la suspension préparée en position verticale.

5. Élimination

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

Instructions d'utilisation

Instructions d'utilisation

Xarelto 1 mg/mL

Flacon de 250 mL contenant 5,25 g de granulés pour préparation pour suspension buvable

Substance pharmaceutique active : rivaroxaban

Préparation et administration de la suspension buvable (mélange granulés-eau)

Glossaire et symboles

- Granulés : poudre (fournie dans le flacon) contenant la substance pharmaceutique active.
- Seringue à eau : seringue de 100 mL utilisée pour mesurer et ajouter 100 mL d'eau dans le flacon contenant les granulés de Xarelto.
- Suspension : mélange granulés-eau (pour administration orale).
- Seringue bleue : seringue avec piston bleu pour prélever et administrer Xarelto par voie orale.



Attention : Consultez les Instructions d'utilisation qui contiennent d'importants avertissements et précautions



Consultez les instructions d'utilisation



À conserver à l'abri de la lumière du soleil



À protéger de l'humidité



Date de fabrication



Date de péremption



Numéro de référence



Numéro du lot



Voie orale uniquement

Avant de commencer

- Lisez attentivement toutes les rubriques des Instructions d'utilisation avant d'utiliser Xarelto pour la première fois et avant chaque administration.
- Regardez la vidéo éducationnelle accessible via le QR code imprimé sur la carte de surveillance patient qui vous a été remise avec ce médicament.
- Assurez-vous de bien comprendre les instructions avant de commencer. Si elles ne sont pas claires, appelez votre médecin.
- Vous trouverez de plus amples informations sur Xarelto dans la notice patient.

Contenu de la boîte

Chaque boîte de Xarelto contient :



1 flacon muni d'un bouchon à vis avec sécurité enfant contenant les granulés de Xarelto.



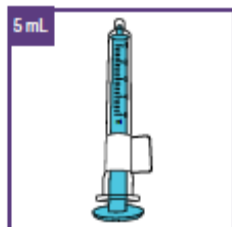
1 seringue à eau de 100 mL (à usage unique)

La seringue à eau s'utilise pour prélever la quantité exacte d'eau nécessaire qui servira à préparer la suspension de Xarelto.



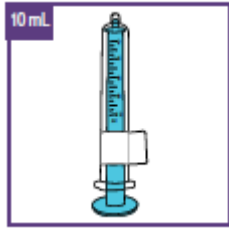
1 adaptateur pour flacon

L'adaptateur est inséré dans le col du flacon contenant les granulés de Xarelto après que la quantité d'eau exacte ait été ajoutée dans le flacon. Cet adaptateur pour flacon permet de raccorder la seringue bleue au flacon afin d'être certain de prélever la bonne quantité de suspension du flacon dans la seringue bleue.



2 seringues de 5 mL (l'une d'elle est une seringue de rechange)

Cette seringue bleue est utilisée pour administrer des volumes allant jusqu'à 5 mL.



2 seringues de 10 mL, (l'une d'elle est une seringue de recharge)

Cette seringue bleue est utilisée pour administrer des volumes allant de 5mL jusqu'à 10 mL.

Utilisez la seringue bleue adéquate pour le volume de suspension à administrer.

Les seringues bleues possèdent un bouton **rouge** en dessous de l'étiquette. Ce bouton sert à régler le volume de dose requis.

Gardez l'étiquette positionnée à cet endroit sur la seringue bleue jusqu'à ce qu'il soit demandé dans les instructions de la retirer.



1 Livret d'instructions d'utilisation (ce document)

Ces instructions décrivent la préparation de la suspension ainsi que l'utilisation et la manipulation de la seringue bleue.



1 Notice

La notice contient des informations importantes à propos de Xarelto.



1 Carte d'alerte du patient

Informations importantes en cas d'urgence.

Le patient doit toujours la conserver sur lui et la présenter à chaque médecin ou dentiste avant tout traitement.

Informations relatives à la sécurité :

Ne pas déballer les différentes pièces avant qu'il ne soit indiqué dans les instructions que vous devez le faire.
Ne pas utiliser Xarelto si l'une des pièces a été ouverte ou endommagée.
Ne pas utiliser Xarelto après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Avertissements et précautions

- Utilisez **uniquement** de l'eau potable plate pour préparer la suspension, pour éviter la formation de bulles. Ce qui veut dire que vous pouvez utiliser :
 - de l'eau froide du robinet ou
 - de l'eau minérale non gazeuse (plate)
- Il est très important d'ajouter la quantité d'eau exacte aux granulés dans le flacon pour être certain d'obtenir la concentration correcte de Xarelto.
 - Utilisez la seringue à eau pour mesurer les 100 mL d'eau, voir ci-dessous pour plus d'informations.
 - Mesurez le volume d'eau à ajouter au flacon avec une grande précision.
- Après la préparation, la suspension peut être utilisée pendant 14 jours si elle est stockée à température

ambiante.

Veillez à inscrire la date de péremption de la suspension (date de préparation plus 14 jours) dans l'espace prévu sur l'étiquette du flacon.

- **Ne pas** conserver la suspension à une température supérieure à 30 °C. **Ne pas** congeler. Si la suspension a été conservée au réfrigérateur, laissez-la se réchauffer à température ambiante avant de prélever la dose nécessaire.
- Agitez la suspension **pendant au minimum 60 secondes** pour la préparation initiale
- Agitez la suspension **pendant au minimum 10 secondes** avant chaque administration.
- Il est très important d'administrer le volume (dose) de Xarelto prescrit.
 - Assurez-vous de connaître la dose prescrite et la fréquence d'administration. Demandez à votre médecin ou pharmacien si vous ne connaissez pas la dose et la fréquence prescrites.
 - Ajustez soigneusement la seringue bleue en fonction du volume prescrit.
 - Administrez la dose prescrite à l'aide de la seringue bleue. Pour savoir combien de fois par jour doit être administrée la dose prescrite, suivez les instructions données par votre médecin.
 - Vérifiez qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue bleue avant d'administrer la suspension buvable.
- S'il arrive régulièrement que votre enfant ne prenne pas toute la dose prescrite ou en recrache une partie, appelez le médecin de votre enfant pour savoir quoi faire.
- Entre les administrations, conservez la suspension buvable hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez le livret d'instructions d'utilisation pour pouvoir les relire plus tard pendant l'utilisation de Xarelto

Utilisation du Xarelto

- La suspension de Xarelto est uniquement destinée à un usage par voie orale.
- Le volume et la fréquence d'administration de Xarelto dépendent du poids de votre enfant, cela changera donc au fil du temps si votre enfant doit recevoir Xarelto pendant une longue période.
 - Le médecin de votre enfant vous indiquera le volume (dose) exact et la bonne fréquence d'administration
 - **Ne changez pas la dose vous-même**
 - Utilisez **toujours** le volume prescrit par le médecin de votre enfant et vérifiez que la dose et la fréquence d'administration soient bien indiquées dans l'espace prévu sur la boîte. Si cela n'est pas indiqué, demandez à votre pharmacien ou au médecin de votre enfant d'indiquer les informations nécessaires.
- Suivez les Instructions d'utilisation détaillées décrites aux chapitres suivants.
- Veillez à bien respecter les instructions concernant l'administration :

Prise	Moment de l'administration	Intervalles entre les administrations
une fois par jour	au cours de l'alimentation ou d'un repas	environ toutes les 24 heures
deux fois par jour		environ toutes les 12 heures
trois fois par jour		environ toutes les 8 heures

1. Préparation de la suspension buvable

Étape 1.1 : Préparation – Pour commencer

La préparation de la suspension se fait en une fois pour chaque nouvel emballage.

Avant de préparer la suspension :



a. Lavez-vous les mains rigoureusement avec du savon puis séchez-les.



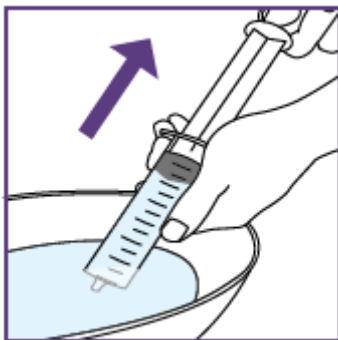
b. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette apposée sur la boîte.
N'utilisez pas le médicament si la date de péremption est dépassée.

c. Procurez-vous les éléments supplémentaires suivants :

- Un récipient contenant au moins 150 mL d'eau :
 - de l'eau froide du robinet ou de l'eau minérale plate (non gazeuse)
 - l'eau doit être à température ambiante
- Un chiffon qui permettra d'éponger tout surplus d'eau

Étape 1.2 : Remplir le volume d'eau requis

Chaque fois que vous ouvrez un nouvel emballage, vous devez utiliser uniquement le matériel neuf fourni dans ce nouvel emballage.



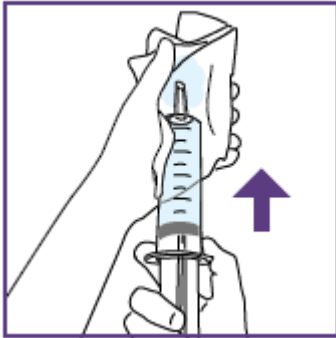
a. Déballez la seringue à eau.

b. Plongez le bout de la seringue à eau dans le récipient d'eau.

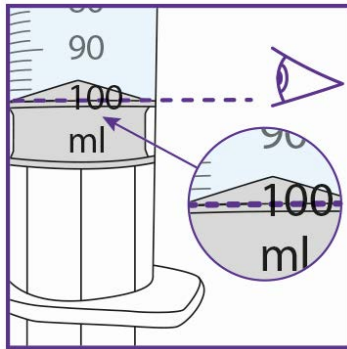
c. Prélevez un volume de plus de 100 mL.
Pour cela, tirez la tige du piston vers vous, et assurez-vous que le bout de la seringue (l'ouverture) reste sous l'eau pendant toute la durée de la manipulation. C'est pour éviter que des bulles ne s'insèrent dans la seringue.

d. Retirez la seringue de l'eau.

- e. Tournez la seringue de façon à ce que l'ouverture soit tournée vers le haut.
 → S'il y a des bulles d'air, elles vont venir se loger dans le haut de la seringue lorsque vous la tenez de cette façon.
 Tapotez avec vos doigts pour chasser les bulles d'air éventuelles vers le haut.

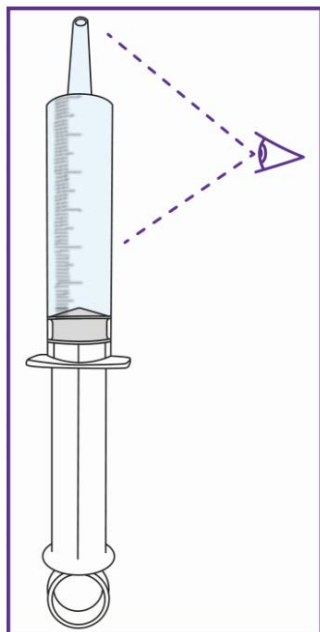


- f. Poussez la tige du piston jusqu'à ce que l'anneau supérieur atteigne la graduation de 100 mL.
 → Lorsque vous appuyez sur le piston, il est possible que de l'eau sorte de la pointe de la seringue à eau. Cette eau qui s'échappe peut être absorbée avec un chiffon.

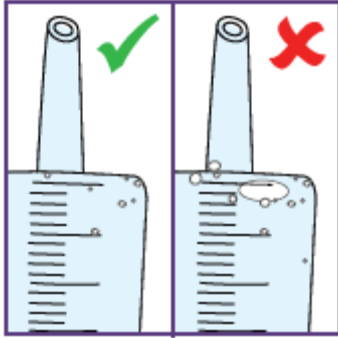


	Informations relatives à la sécurité :
--	---

Pour pouvoir obtenir la concentration exacte de la suspension, l'anneau supérieur du piston noir **doit être placé exactement au niveau de la graduation de 100 mL.**



- g. Continuez à tenir la seringue à eau avec l'ouverture vers le haut et contrôlez soigneusement l'eau dans la seringue :
- le volume doit être correct,
 - il ne doit pas y avoir de bulles d'air.
- Les petites bulles d'air ne sont pas problématiques, mais les grosses bulles d'air sont problématiques. Voir ci-dessous pour plus d'explications..



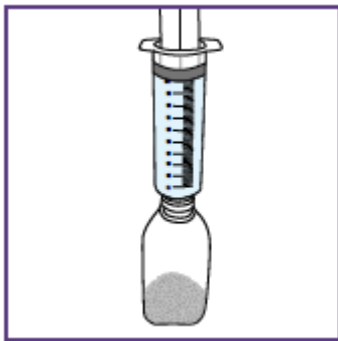
- h. Si la seringue n'est pas remplie correctement ou si elle contient trop d'air :
- Videz la seringue à eau.
 - Répétez les étapes b. à h.

Étape 1.3 : Ajouter l'eau aux granulés

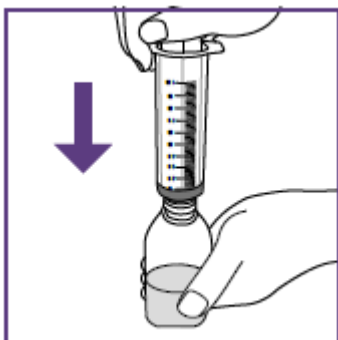
- a. Si les granulés dans le flacon semblent être trop compacts :
- Tapotez doucement le flacon sur votre main.
 - **Soyez prudent** car le flacon est en verre.



- b. Dévissez le bouchon avec sécurité enfant du flacon (« appuyez et tournez dans le sens contraire des aiguilles d'une montre »).



- c. Placez la seringue à eau remplie sur le bord supérieur de l'ouverture du flacon.

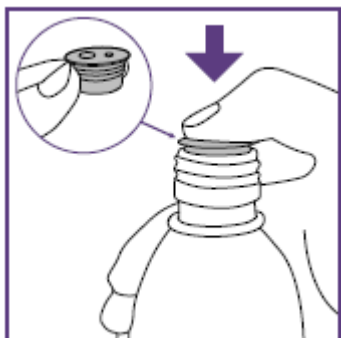


- d. Maintenez le flacon fermement.
 e. Enfoncez doucement la tige du piston vers le bas.
La totalité du volume d'eau doit être transférée dans le flacon.
 f. Jetez la seringue à eau de 100 mL avec les déchets ménagers.

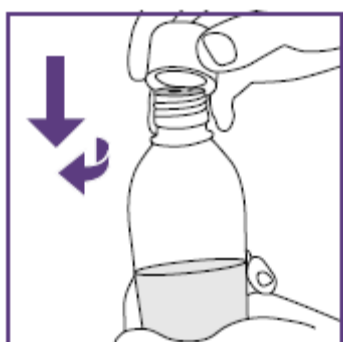
Étape 1.4 : Fixer l'adaptateur et mélanger la suspension buvable

L'adaptateur s'utilise pour remplir la seringue bleue avec la suspension.

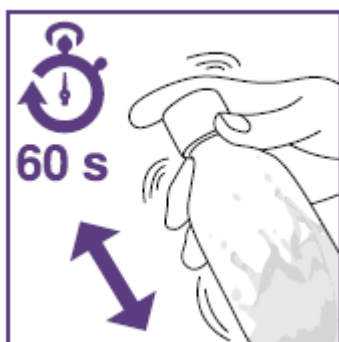
- a. Déballez l'adaptateur du flacon.
- b. Enfoncez l'adaptateur complètement à l'intérieur du col du flacon.



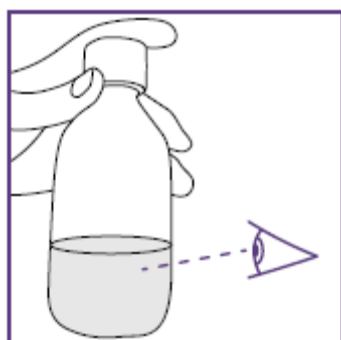
- c. Vissez fermement le bouchon sur le flacon pour fermer.



- d. Agitez **doucement** le flacon pendant **au moins 60 secondes**.
→ Le but est d'obtenir une suspension bien mélangée.



- e. Assurez-vous que la suspension soit bien mélangée :
 - il ne doit pas y avoir de grumeaux
 - il ne doit pas y avoir de dépôts



Informations relatives à la sécurité :

Pour garantir une dose correcte, la suspension **ne doit pas** contenir de grumeaux ni de dépôts.

f. **S'il y a des grumeaux ou des dépôts**, répétez les étapes d. à f.

→ Quand il n'y a plus de grumeaux ni dépôts, la suspension est prête à être utilisée.

N'ajoutez pas plus d'eau dans le flacon.

La suspension a une durée de conservation de 14 jours à température ambiante.



g. Indiquez la date de péremption de la solution fraîchement préparée sur l'étiquette du flacon.

Date de préparation + 14 jours

Le pictogramme présenté n'est qu'un exemple.

2. Régler la dose prescrite avec chaque nouvelle seringue bleue

Pour prévenir tout surdosage ou sous-dosage, la dose de suspension exacte est nécessaire.

Avant que vous ne préleviez la première dose du flacon, la seringue bleue incluse doit être réglée conformément à la dose prescrite par le médecin de votre enfant. Ces informations se trouvent dans l'espace prévu sur la boîte. Si aucune information n'a été indiquée dans cet espace, adressez-vous au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.

Après avoir réglé la dose, vous pouvez utiliser cette même seringue bleue pour toutes les administrations à réaliser à partir du flacon de suspension préparé à l'étape 1.

Une fois que la dose a été réglée sur la seringue bleue, elle ne peut plus être modifiée.

Étape 2.1 : Sélectionner une seringue bleue adéquate

Cet emballage contient des dispositifs d'administration de capacités différentes :

Des **seringues bleues de 5 mL** pour les doses de suspension allant de **1 mL à 5 mL**

Des **seringues bleues de 10 mL** pour les doses de suspension allant de **5 mL à 10 mL**

- Sélectionnez la seringue bleue adéquate en fonction de la dose prescrite par le médecin de votre enfant.
Les autres seringues bleues ne sont pas nécessaires.
- Déballiez la seringue bleue.

Remarque :

Ne retirez pas l'étiquette détachable avant que l'on ne vous demande de le faire dans les instructions.

La seringue bleue possède un bouton **rouge** permettant d'ajuster le volume. Au départ, ce bouton est recouvert par une étiquette détachable.

En appuyant sur le bouton rouge le volume de la seringue est fixé, ce qui ne peut être effectué qu'une seule fois. **N'appuyez pas** sur le bouton **rouge** avant qu'il ne soit indiqué dans les instructions que vous devez le faire.

Une fois que vous aurez appuyé sur le bouton **rouge**, vous ne pourrez plus ajuster le volume.

Étape 2.2 : Régler la dose requise sur la nouvelle seringue bleue

La seringue bleue comporte une échelle (mL).

L'échelle de la seringue bleue de 5 mL commence à 1 mL. Les graduations représentent des augmentations de 0,2 mL.

L'échelle de la seringue bleue de 10 mL commence à 2 mL. Les graduations représentent des augmentations de 0,5 mL.



- a. Vérifiez la dose indiquée dans l'espace prévu sur l'extérieur de la boîte.

Remarque :

Utilisez la seringue bleue de 10 mL pour des doses prescrites supérieures à 10 mL en procédant comme suit :

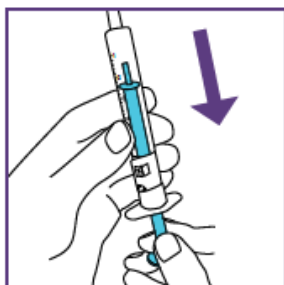
Dose de 15 mL : 2 x 7,5 mL

Dose de 20 mL : 2 x 10 mL

- b. Si aucune information n'est indiquée :

Demandez à votre pharmacien ou médecin de vous la communiquer.

- c. Maintenez la seringue bleue avec l'ouverture tournée vers le haut.



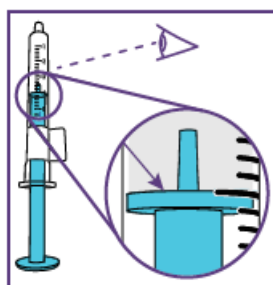
- d. Tirez **lentement** la tige du piston jusqu'à ce que l'anneau supérieur atteigne la marque du volume à administrer.

→ Lorsque vous déplacez la tige du piston, vous pouvez entendre un « clic » lors du passage de chaque étape de volume.



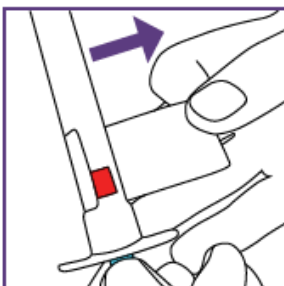
Informations relatives à la sécurité :

Le bord supérieur du piston **doit être parfaitement aligné** sur la marque correcte du volume à administrer.

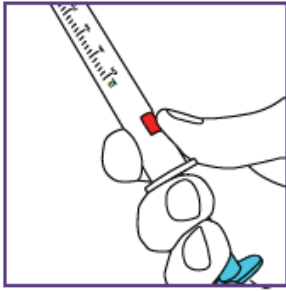


Le pictogramme présenté n'est qu'un exemple. Votre volume peut être différent.

Attention, ne tirez pas le piston au-delà du volume à administrer. **Soyez prudent, n'appuyez pas** sur l'étiquette lorsque vous tirez le piston.



- e. Retirez **complètement** l'étiquette de la seringue bleue.
→ Vous pouvez maintenant voir le bouton **rouge** servant à régler le volume.
- f. Vérifiez encore une fois la position du piston. Assurez-vous que le bord supérieur du piston soit parfaitement aligné sur la marque correcte du volume à administrer.
- g. Si la position du piston bleu ne correspond pas au volume requis :
Faites l'ajustement nécessaire.



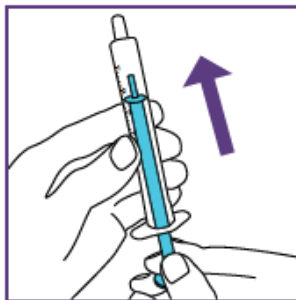
- h. Si le piston bleu est bien positionné sur le volume requis, appuyez sur le bouton **rouge** pour fixer cet ajustement.
→ La dose requise est maintenant réglée.
→ En appuyant sur le bouton rouge, vous allez entendre un autre « clic ».

Le « clic » ne sera plus audible par la suite.



Informations relatives à la sécurité :

Si vous remarquez qu'une dose incorrecte a été sélectionnée (vous avez appuyé sur le bouton rouge quand le piston n'était pas sur la bonne position), utilisez la seringue bleue de rechange. Répétez les étapes a. à h. en utilisant la nouvelle seringue bleue.



- i. Enfoncez le piston dans la seringue bleue aussi loin que possible.
→ La seringue bleue peut être maintenant utilisée.

3. Administrer la suspension buvable

Veillez suivre les étapes décrites ci-dessous pour chaque administration requise.

Étape 3.1 : Préparation de la suspension buvable

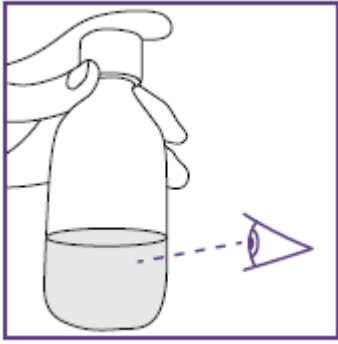


Informations relatives à la sécurité :

Laissez la suspension se réchauffer à température ambiante si elle a été conservée au réfrigérateur.



- a. Agitez **doucement** le flacon pendant **au moins 10 secondes** avant chaque prélèvement de dose.
→ Le but est d'obtenir une suspension bien mélangée.



b. Assurez-vous que la suspension soit bien mélangée, c'est à dire :

- Qu'il ne doit pas y avoir de grumeaux
- Qu'il ne doit pas y avoir de dépôts

c. **S'il y a des grumeaux ou des dépôts :**

Répétez les étapes a. et b.

d. Secouer le flacon peut entraîner la formation de mousse.

Laissez le flacon reposer jusqu'à ce que la mousse se dissolve.



e. Dévissez le bouchon du flacon mais laissez l'adaptateur sur le dessus du flacon.

Remarque :

L'ouverture plus large que l'on voit sur l'adaptateur est utilisée pour connecter la seringue bleue.

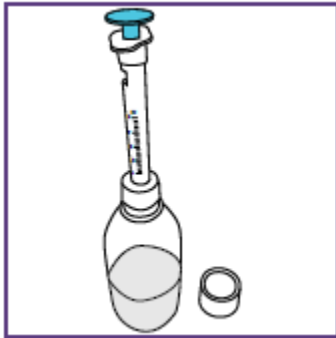
Il ne doit pas y avoir de liquide sur la surface de l'adaptateur du flacon.

f. **Si du liquide se trouve sur l'adaptateur :**

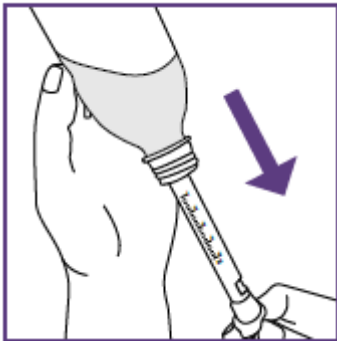
Épongez le liquide à l'aide d'un chiffon propre.

Étape 3.2 : Prélever la dose requise

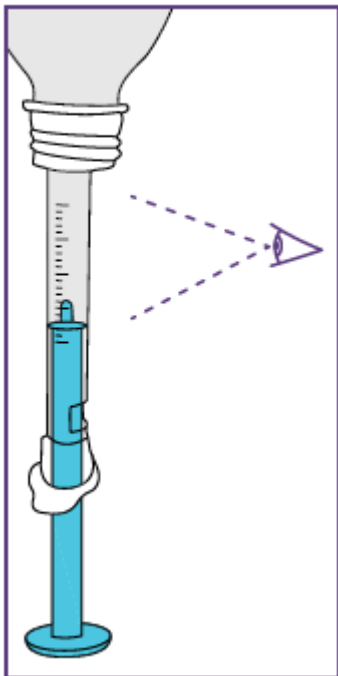
- a. Gardez le flacon en position debout. Introduisez **complètement** la pointe de la seringue bleue dans l'ouverture large de l'adaptateur.

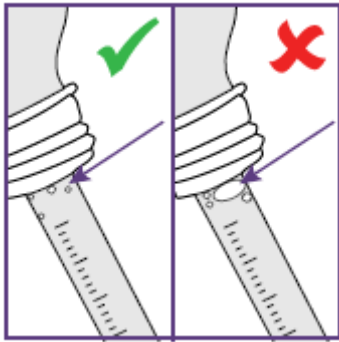


- b. Retournez le flacon.
c. Tirez **lentement** sur la tige du piston bleu jusqu'à que vous ne puissiez plus aller plus loin (c.-à-d. jusqu'à que la dose définie soit atteinte).



- d. Vérifiez soigneusement la présence d'air dans la seringue.
Les petites bulles d'air ne sont pas problématiques



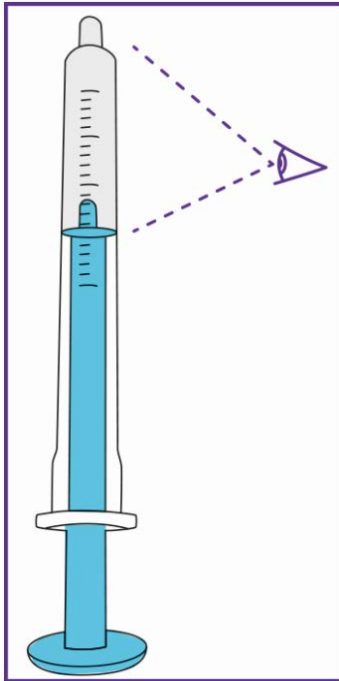


e. **S'il y a de plus grosses bulles d'air :**

- Réinjectez la suspension dans le flacon en repoussant la tige du piston dans la seringue bleue le plus loin possible.
- Répétez les étapes b. à e.

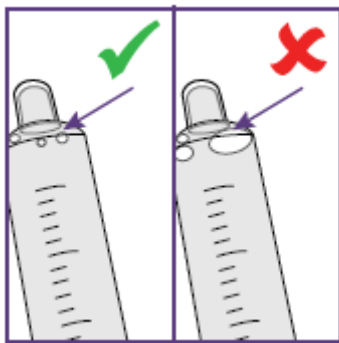
f. Remplacez le flacon en position verticale.

g. Retirez **délicatement** la seringue bleue de l'adaptateur.



h. Tenez la seringue bleue en position verticale et vérifiez :

- que la pointe de la seringue bleue soit remplie.
- que la dose correcte ait bien été aspirée dans la seringue.
- qu'il n'y ait pas de grosses bulles d'air.



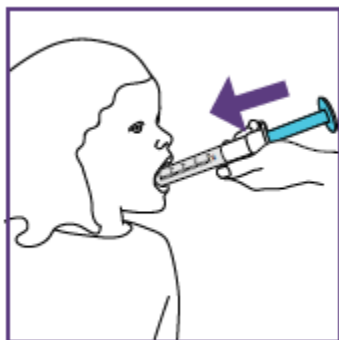
i. **S'il y a de grosses bulles d'air ou de l'air dans la pointe :**

- Introduisez à nouveau complètement la pointe de la seringue bleue dans l'ouverture large de l'adaptateur.
- Réinjectez la suspension dans le flacon en poussant la tige du piston à l'intérieur de la seringue bleue le plus loin possible.
- Répétez les étapes b. à h jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grosses bulles d'air visible.

j. Vissez le bouchon sur le flacon pour fermer.

Administrez la suspension immédiatement après avoir rempli la seringue bleue (étape 3.3)

Étape 3.3 : Administration de la dose prescrite



- a. Placez la seringue bleue dans la bouche du patient.
- b. Orientez la pointe de la seringue vers la joue pour lui permettre d'avaler naturellement.
- c. Enfoncez **lentement** la tige du piston, jusqu'à ce que vous ne puissiez plus aller plus loin (la seringue bleue est complètement vide).
- d. Assurez-vous que le patient avale bien la dose complète.



Informations relatives à la sécurité :

Le patient doit avaler la dose complète de médicament.

Si, à plusieurs reprises, le patient n'avale pas complètement la dose ou s'il vomit, consultez votre médecin pour qu'il vous dise quoi faire.



- e. Encouragez le patient à boire une quantité usuelle de liquide.
 - Pour un nourrisson de 6 mois, par exemple, il peut s'agir de 20 mL.
 - Ce peut être aussi via l'allaitement maternel
 - Pour un adolescent, il peut s'agir d'un volume allant jusqu'à 240mL

4. Nettoyage et conservation

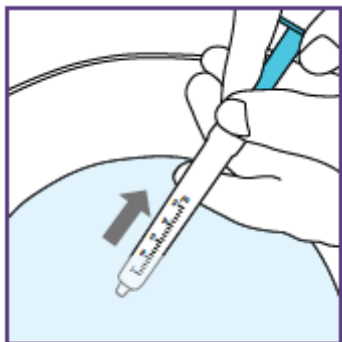
La seringue bleue doit être nettoyée après chaque utilisation.

Veillez suivre les étapes ci-dessous pour le nettoyage du dispositif. **Trois** cycles de nettoyage en tout sont nécessaires pour garantir un nettoyage adéquat.

Avant de commencer, vous aurez besoin du matériel suivant pour l'étape 4.1 :

- deux récipients (tasse ou bol, par exemple)
 - un récipient rempli d'eau de boisson,
 - l'autre récipient doit être vide

Étape 4.1 : Nettoyage



- a. Plongez l'extrémité de la seringue bleue dans le récipient d'eau.
- b. Aspirez l'eau jusqu'à ce que le piston ne puisse plus aller plus loin.



- c. Videz le contenu de la seringue bleue dans le récipient vide.

- d. Répétez les étapes a. à c. **encore deux fois.**
- e. Après le nettoyage, enfoncez la tige du piston jusqu'à ce qu'elle ne puisse plus aller plus loin.
- f. Séchez la surface extérieure de la seringue à l'aide d'un chiffon propre.

	Informations relatives à la sécurité :
<ul style="list-style-type: none">▪ Ne nettoyez pas la seringue bleue au lave-vaisselle.▪ Ne faites jamais bouillir la seringue bleue.	

Étape 4.2 : Conservation

Conservez la seringue bleue dans un endroit propre et sec jusqu'à la prochaine utilisation (dans la boîte du Xarelto qui vous a été donnée par exemple).
À conserver à l'abri de la lumière du soleil.

	Informations relatives à la sécurité :
--	---

La seringue bleue **peut être utilisée pendant une durée maximale de 14 jours.**

Conservez la suspension à une température inférieure à 30 °C.

	Informations relatives à la sécurité :
--	---

Ne pas congeler la suspension.

La suspension préparée est stable pendant une durée maximale de 14 jours à température ambiante (date de préparation plus 14 jours).

Tenir Xarelto hors de la vue et de la portée des enfants.

Conserver la suspension préparée en position verticale.

5. Élimination

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

Annex IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

En tenant compte du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le rivaroxaban, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur la « néphropathie liée aux anticoagulants » (ARN) issues de la littérature et des rapports spontanés, le PRAC considère qu'une relation causale entre le rivaroxaban et l'ARN est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du rivaroxaban doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au rivaroxaban, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le rivaroxaban demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.