

## **DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM**

Document élaboré en tant que mesure additionnelle de réduction du risque hémorragique dans le cadre du plan de gestion des risques prévu par l'AMM

# **Guide de prescription de Xarelto® (rivaroxaban)**

---

**Ce guide a pour objectif de vous sensibiliser au risque hémorragique au cours du traitement et fournit des recommandations sur la prise en charge de ce risque.**

Nous vous recommandons de lire attentivement ce guide avant de prescrire, délivrer ou administrer Xarelto®.

**L'incidence des hémorragies est dose dépendante et dépend de l'état de la fonction rénale. Ce guide reprend donc en détail toutes les informations nécessaires à la prise en charge des patients sous Xarelto® pour réduire le risque de saignements et notamment les recommandations pour l'évaluation de la fonction rénale, l'adaptation de dose chez les patients à risque, la conduite à tenir en cas de surdosage ainsi que le recours aux tests de l'hémostase et leur interprétation.**

Une carte de surveillance du patient est disponible dans chaque boîte de Xarelto®. Rappelez à votre patient qu'il doit la conserver en permanence sur lui et la présenter aux professionnels de santé qu'il serait amené à voir.

Expliquez-lui le traitement et avertissez-le également de l'importance de l'observance au traitement ainsi que des signes et symptômes de saignements qui doivent le conduire à consulter un médecin.

**Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Pour plus d'information sur Xarelto®, consultez la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.



# Sommaire

## XARELTO® 10 mg, 15 mg et 20 mg, comprimé pelliculé

Indications .....	4
Contre-indications .....	4
Recommandations posologiques .....	5
Oubli d'une dose avec 1 prise par jour .....	6
Insuffisance rénale modérée (CICr 30-49 ml/min) ou sévère (CICr 15-29 ml/min) .....	7
Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (Intervention Coronaire Percutanée) avec pose de stent .....	7
Patients bénéficiant d'une cardioversion .....	8
Modalités de prise par voie orale des comprimés de Xarelto® .....	8
Risque hémorragique .....	8
Gestion périopératoire .....	10
Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/rachidienne .....	10
Relais des anti-vitamines K (AVK) par Xarelto® .....	11
Relais de Xarelto® par les anti-vitamines K (AVK) .....	11
Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto® .....	12
Relais de Xarelto® par les anticoagulants parentéraux .....	12
Surdosage .....	12
Test de coagulation .....	13

## XARELTO® 2,5 mg, comprimé pelliculé

Indication .....	14
Contres-indications .....	14
Population particulière des patients atteints d'insuffisance rénale .....	14
Durée de traitement .....	15
Oubli d'une dose .....	15
Relais .....	15
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les patients présentant un SCA .....	16
Anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire .....	16
Gestion périopératoire .....	16
RCP/Mentions légales .....	18

## XARELTO® 10 mg, 15 mg et 20 mg, comprimé pelliculé

### INDICATIONS

- ◆ Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq$  75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Xarelto® 15 et 20 mg.
- ◆ Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). Xarelto® 10 mg (spécialité non remboursée dans cette indication en date du 11/07/2018), 15 et 20 mg.

**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).**

### CONTRE-INDICATIONS

- ◆ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP.
- ◆ 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 du RCP) 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 du RCP).
- ◆ 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 du RCP).
- ◆ Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP).

## RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES

Avant l'instauration d'un traitement par Xarelto®, la fonction rénale doit être évaluée par le calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'adapter si nécessaire la posologie.

Indications	Période de traitement	Posologie	Durée du traitement
<p><b>Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : ICC, HTA, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire</b></p>	Toute la durée du traitement	20 mg, 1 fois / j	A poursuivre tant que le bénéfice en termes de prévention des AVC prévaut sur le risque de saignement
<p><b>Traitement des TVP et des EP</b></p>	Jours 1-21 Phase aiguë	15 mg, 2 fois / j	<p>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 (= une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme).</p> <p>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.</p>
	Jour 22 et suivants	20 mg, 1 fois / j	

Indications	Période de traitement	Posologie	Durée du traitement
<b>Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP</b>	À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP	10 mg 1 fois / j ou 20 mg 1 fois / j, 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	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 (= 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.
<b>Prévention des ETEV chez les adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou</b>	La dose initiale de Xarelto® doit s'effectuer 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale, sous réserve que l'hémostase ait pu être obtenue.	10 mg 1 fois / j	Fonction du risque TEV individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique.  Chirurgie majeure de la hanche, 5 semaines de traitement sont recommandées.  Chirurgie majeure du genou, 2 semaines de traitement sont recommandées.

- **Oubli d'une dose avec 1 prise par jour**

En cas d'oubli d'une dose, si le patient s'en rend compte le jour même, il doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain.

**S'il s'en rend compte le lendemain, il ne doit pas doubler la dose pour compenser celle oubliée.**

**NB : En période d'initiation à 2 prises par jour** dans le traitement des TVP/EP (2 x 15 mg/j J1-J21) : En cas d'oubli d'une dose, si le patient s'en rend compte le jour même, il doit prendre immédiatement le comprimé oublié **pour assurer une dose de 30 mg par jour**. Dans ce cas seulement, 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 de 15 mg 2 fois par jour.

- **Insuffisance rénale modérée (ClCr 30-49ml/min) ou sévère (ClCr 15-29ml/min)**

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 du RCP).

Xarelto® doit aussi être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant de façon concomitante d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques du rivaroxaban.

Indications	Période de traitement	Posologie
<b>FANV</b>	Toute la durée du traitement	15 mg, 1 fois / j
<b>Traitement des TVP et des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP</b>	Jours 1-21 Phase aiguë	15 mg, 2 fois / j
	Jour 22 et suivants	15 mg ou 20 mg, 1 fois / j
	Une diminution de la dose de 20 mg par jour à la dose de 15 mg 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 du RCP).	
	Après 6 mois de traitement	10 mg ou 20 mg, 1 fois / j
Si 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. Si la dose recommandée est de 20 mg, une diminution à la dose de 15 mg 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		

- **Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (Intervention Coronaire Percutanée) avec pose de stent**

L'expérience est 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.

En effet, 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, par conséquent les données d'efficacité dans cette population sont limitées (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). Aucune donnée n'est disponible chez ce type de patient avec un antécédent d'AVC/AIT.

- **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 du RCP). 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.

## **MODALITES DE PRISE PAR VOIE ORALE DES COMPRIMÉS DE XARELTO®**

La prise des comprimés de Xarelto® au cours des repas renforce l'absorption du médicament, assurant ainsi une haute biodisponibilité orale.

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

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

## **RISQUE HÉMORRAGIQUE**

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

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

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



détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

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

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

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

Facteurs augmentant les taux plasmatiques de rivaroxaban majorant le risque de saignement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IR sévère (prudence)</li> <li>• Inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp</li> </ul>
Interactions pharmacodynamiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acide acétylsalicylique et autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (cf. Contre-indications)</li> <li>• AINS</li> <li>• ISRS ou IRSN</li> <li>• Autres médicaments susceptibles d'altérer l'hémostase</li> </ul>
Pathologies / interventions associées à des risques hémorragiques particuliers	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis</li> <li>• Hypertension artérielle sévère non contrôlée</li> <li>• Rétinopathie vasculaire</li> <li>• Bronchectasie ou antécédent de saignements pulmonaires</li> <li>• 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)</li> </ul>

- **Personnes âgées**

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

- **Patients porteurs de valves artificielles**

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

- **Patients 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.

- **Réactions cutanées**

Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique et des syndromes de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruptions cutanées généralisées, fièvre élevée, éosinophilie et atteintes systémiques (syndrome DRESS), ont été signalées (voir rubrique 4.8 du RCP). 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.

## **GESTION PÉRIOPÉRATOIRE**

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est nécessaire, en reposant sur l'évaluation clinique du médecin, l'administration de Xarelto® 10 mg, 15 mg et 20 mg doit être interrompue si possible au moins 24 heures avant l'intervention.

Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque de saignement 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 tel que déterminé par le médecin (voir rubrique 5.2 du RCP).

## **ANESTHÉSIE PÉRIDURALE/RACHIDIENNE OU PONCTION PÉRIDURALE/RACHIDIENNE**

La réalisation de ces actes chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péri-dural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters péri-duraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Il peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péri-durale 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 devra 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 et 20 mg dans ces situations. Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de ces procédures chez des patients sous 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 péri-dural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible (car délai précis non connu).

**Xarelto® 10 mg, comprimé pelliculé** : Attendre au moins 18 heures (2 fois la  $\frac{1}{2}$  vie du produit) après la dernière prise de rivaroxaban avant de retirer un cathéter péridural.

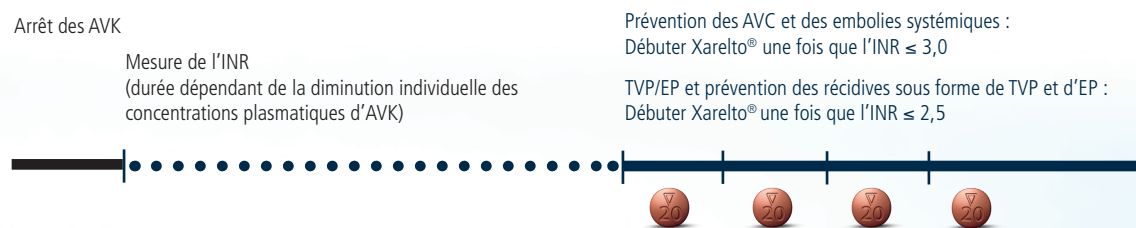
**Xarelto® 15 mg et 20 mg, comprimé pelliculé** : Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péridural, il doit s'écouler au moins 18 heures (2 fois la  $\frac{1}{2}$  vie du produit), chez les patients jeunes, et chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (voir rubrique 5.2 du RCP).

Dans tous les cas, attendre au moins 6 heures après le retrait du cathéter avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban. En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

## RELAIS DES ANTI-VITAMINES K (AVK) PAR XARELTO®

Chez les patients traités **en prévention des AVC et des embolies systémiques**, le traitement par AVK doit d'abord être interrompu ; le traitement par Xarelto® peut être instauré une fois que l'INR est  $\leq 3,0$ .

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



*Se reporter aux recommandations posologiques pour la dose quotidienne requise.*

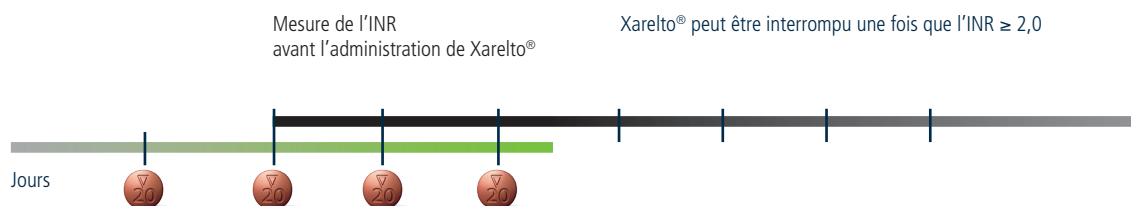
La mesure de l'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto®, et ne doit donc pas être utilisée à cette fin.

Le traitement par Xarelto® ne nécessite pas de surveillance biologique en routine. Une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragies ou d'une anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, en particulier si des facteurs de risques sont associés.

## RELAIS DE XARELTO® PAR LES ANTI-VITAMINES K (AVK)

Il est important d'assurer une anticoagulation adéquate tout en réduisant le risque de saignement pendant la phase de relais.

En cas de relais de Xarelto® par un AVK, l'AVK et Xarelto® doivent être administrés 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 être adapté sur la base des mesures de l'INR.



*Se reporter aux recommandations posologiques pour la dose quotidienne requise.*

Il est à noter que Xarelto® peut contribuer à l'élévation de l'INR.

Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto® et l'AVK, **l'INR ne doit pas être mesuré à moins de 24 heures de la dose précédente de Xarelto® et de la dose suivante.** Une fois le traitement par Xarelto® interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues au moins 24 heures après la dernière dose de Xarelto®.

## RELAIS DES ANTICOAGULANTS PARENTÉRAUX PAR XARELTO®

- Patients recevant un anticoagulant parentéral administré en continu, tel que l'héparine non fractionnée en intraveineuse : arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto® au moment de l'arrêt de l'anticoagulant parentéral.
- Patients recevant un médicament anticoagulant selon un schéma posologique fixe, tel que les HBPM : arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto® 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral.

## RELAIS DE XARELTO® PAR LES ANTICOAGULANTS PARENTÉRAUX

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

## SURDOSAGE

**Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques de Xarelto® n'est disponible.**

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

**En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant Xarelto®,** l'administration suivante de Xarelto® devra être différée ou le traitement devra être interrompu, si nécessaire.

La prise en charge personnalisée du saignement peut inclure :

- un traitement symptomatique, par exemple une compression mécanique, une intervention chirurgicale, un remplissage vasculaire,
- une correction hémodynamique; transfusions de produits ou de composants sanguins,
- en cas d'hémorragie engageant le pronostic vital et ne pouvant être contrôlée par les mesures ci-dessus, l'administration d'un agent procoagulant spécifique devra être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). À ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces produits chez les personnes traitées par Xarelto® est très limitée.

En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs.

Étant donné la forte liaison de Xarelto® aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

## TEST DE LA COAGULATION

Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de contrôle biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban 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.

Dans ces situations, la concentration plasmatique de rivaroxaban peut être mesurée au moyen d'un test anti-Xa. Des kits de dosage anti-Xa spécifiques au rivaroxaban sont disponibles dans certains centres hospitaliers.

La moyenne géométrique de la concentration plasmatique de rivaroxaban, lorsqu'elle est mesurée environ 2 à 4 heures et 24 heures après l'administration de 10 mg de rivaroxaban pour la prévention de la MTEV (c'est-à-dire aux périodes représentant les concentrations minimum et maximum), était respectivement de 101 (7-273) et 14 (4-51) µg/l.

La moyenne géométrique de la concentration plasmatique de rivaroxaban, lorsqu'elle est mesurée environ 2 à 4 heures et 24 heures après l'administration de 20 mg de rivaroxaban pour le traitement des TVP (c'est-à-dire aux périodes représentant les concentrations minimum et maximum), était respectivement de 215 (22-535) et 32 (6-239) µg/l.

Les tests d'hémostase suivants, TCA, HepTest, TQ sont également modifiés par le rivaroxaban de façon dose-dépendante.

La mesure de l'INR n'est pas adaptée pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto®. Les décisions relatives à la posologie ou au traitement ne doivent pas être prises sur la base des résultats du dosage de l'INR, sauf lorsqu'il s'agit de passer de Xarelto® aux AVK comme décrit précédemment.

## Xarelto® 2,5 mg, comprimé pelliculé

spécialité non commercialisée, non remboursée en date de juillet 2018.

### INDICATION

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

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 du RCP).

La dose recommandée de Xarelto® est de 2,5 mg deux fois par jour, débutée dès que possible après la phase de stabilisation du SCA et au plus tôt 24h après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant parentéral dans le cadre du SCA.

Les patients 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'utilisation du traitement en association avec d'autres agents antiplaquetaires, par exemple, prasugrel ou le ticagrelor, n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

### CONTRE-INDICATIONS

Mêmes contre-indications que les autres dosages.

**Patients présentant des antécédents d'AVC ou d'AIT** : 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 du RCP). 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.

### POPULATION PARTICULIÈRE DES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE

Xarelto® doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min).

L'utilisation de Xarelto® n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min selon la formule de Cockcroft.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 - 49 ml/min) recevant de façon concomitante d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Xarelto® doit être utilisé avec prudence.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min selon la formule de Cockcroft).

## **DUREE DE TRAITEMENT**

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.

## **OUBLI D'UNE DOSE**

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante de 2,5 mg 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) 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 du RCP).

## **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 du RCP).

## **RELAIS DES ANTICOAGULANTS PARENTÉRAUX PAR XARELTO®**

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

## **RELAIS DE XARELTO® PAR LES ANTICOAGULANTS PARENTÉRAUX**

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

## MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI POUR LES PATIENTS PRÉSENTANT UN SCA

Xarelto® doit être utilisé avec prudence suite à un SCA lorsqu'il est co-administré avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine, chez les patients :

- âgés de > 75 ans
- ayant un faible poids corporel (< 60 kg)

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

**Patients présentant des antécédents d'AVC ou d'AIT :** 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 du RCP). 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.

## ANESTHÉSIE RACHIDIENNE/PÉRIDURALE OU D'UNE PONCTION LOMBAIRE

Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 2,5 mg avec de l'AAS seule ou avec de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine dans ces situations.

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

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

## GESTION PÉRIOPÉRATOIRE

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est nécessaire, en reposant sur l'évaluation clinique du médecin le traitement par Xarelto® 2,5 mg doit être interrompu au moins 12 heures avant l'intervention si possible.

Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque de saignement 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 tel que déterminé par le médecin (voir rubrique 5.2 du RCP).





## RCP / Mentions légales

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

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Xarelto® 10 mg, comprimé pelliculé. Xarelto® 15 mg, comprimé pelliculé. Xarelto® 20 mg, comprimé pelliculé. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Xarelto 10 mg, comprimé pelliculé : Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban. *Excipient à effet notable :* Chaque comprimé pelliculé de 10 mg contient 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4. Xarelto 15 mg, comprimé pelliculé : Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban. *Excipient à effet notable :* Chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4. Xarelto 20 mg, comprimé pelliculé : Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban. *Excipient à effet notable :* 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). Xarelto 10 mg, comprimé pelliculé : 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. Xarelto 15 mg, comprimé pelliculé : 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. Xarelto 20 mg, comprimé pelliculé : 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 :** Xarelto 15 et 20 mg, comprimé pelliculé : Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq$  75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Xarelto 10, 15 et 20 mg, comprimé pelliculé : 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). Xarelto 10 mg, comprimé pelliculé : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie. Xarelto® 10 mg, comprimé pelliculé : Prévention des ETE 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. Xarelto® 15 et 20 mg, comprimé pelliculé : Prévention des AVC et des embolies systémiques. La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto® doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4). En cas d'oubli d'une dose de Xarelto®, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. Xarelto® 10, 15 et 20 mg, comprimé pelliculé : 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 maximale
Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	Jours 1-21	15 mg, 2 fois par jour	30 mg
	Jour 22 et suivants	20 mg, 1 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

Kit d'initiation : 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. 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. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère pour lesquels il a été décidé d'administrer 15 mg en une seule prise par jour à partir du Jour 22, d'autres présentations contenant uniquement des comprimés de 15 mg sont disponibles (voir les instructions de posologie ci-dessous, en section « Populations particulières »). En cas d'oubli d'une dose de Xarelto® pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto® par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto® pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 ou 10 mg par jour le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto®.* Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto® doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est  $\leq$  3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto® doit être instauré une fois que l'INR est  $\leq$  2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto®, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto®. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto® et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5). *Relais de Xarelto® par les anti-vitamine K (AVK).* Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto® par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto® peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto® par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq$  2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto® et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto® et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto® interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto® (voir rubriques 4.5 et 5.2). *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto®.* Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto® 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). *Relais de Xarelto® par les anticoagulants parentéraux.* La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto® aurait dû être prise. *Populations particulières. Insuffisance rénale :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto® doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $<$  15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2). Xarelto® 10 mg, comprimé pelliculé :

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). *Xarelto® 15 et 20 mg, comprimé pelliculé* : 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) 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). 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). *Xarelto® 10, 15 et 20 mg, comprimé pelliculé* : Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2). Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. *Insuffisance hépatique* : L'utilisation de Xarelto® est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2). *Personnes âgées* : Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2). *Poids* : Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2). *Sexe* : Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2). *Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité de Xarelto® chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto® n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. *Xarelto® 15 et 20 mg, comprimé pelliculé* : Patients bénéficiant d'une cardioversion. Xarelto® peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto® doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2). Avant la cardioversion et **pour tous les patients**, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto® comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent. Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto® à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto® une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent (voir rubriques 4.4 et 5.1). *Mode d'administration*. Xarelto® est pour usage par voie orale. *Xarelto® 10 mg, comprimé pelliculé* : Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2). *Xarelto® 15 et 20 mg, comprimé pelliculé* : Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto® peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto® doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto® écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto® doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2). **4.3 Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracrâniennes. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5). Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2). Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement. Risque hémorragique. Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Xarelto® doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Xarelto® doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Xarelto® doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto® comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8). Chez les patients recevant Xarelto® pour la prévention des ETEV après une chirurgie programmée de la hanche ou de genou, la surveillance peut se faire sous forme d'examens cliniques réguliers, d'une surveillance attentive du drainage de la plaie chirurgicale et de dosages réguliers du taux d'hémoglobine. Toute chute 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). *Xarelto® 10 mg, comprimé pelliculé* : 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). *Xarelto® 15 et 20 mg, comprimé pelliculé* : 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 (tel que le ritonavir). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement (voir rubrique 4.5). Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS) et les anti-agrégants plaquettaires ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubrique 4.5). Autres facteurs de risque hémorragique Comme les autres médicaments antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement, notamment dans les cas suivants : • syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis, • hypertension artérielle sévère non contrôlée, • maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par ex. maladie inflammatoire chronique des intestins, oesophagite, gastrite et reflux gastro-oesophagien), • rétinopathie vasculaire, • bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire. Patients porteurs de valves artificielles : La sécurité et l'efficacité de Xarelto® n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; aucune donnée ne permet donc d'établir que Xarelto® puisse maintenir une anticoagulation appropriée chez cette population de patients. L'utilisation de Xarelto® n'est pas recommandée chez ces patients. Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent : Les données cliniques disponibles sont issues d'une étude interventionnelle dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose

de stent. Les données d'efficacité dans cette population sont limitées (voir rubriques 4.2 et 5.1). Aucune donnée n'est disponible chez ce type de patient avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC)/accident ischémique transitoire (AIT). 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. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 15 mg et 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 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). Xarelto® 10 mg, comprimé pelliculé : 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. Xarelto® 15 et 20 mg, comprimé pelliculé : 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 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 / Xarelto® 15 mg / Xarelto® 20 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'évaluation clinique du médecin. Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention. Le traitement par Xarelto® doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2). Personnes âgées. Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge (voir rubrique 5.2). Réactions cutanées. Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique et des syndromes de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruptions cutanées généralisées, fièvre élevée, éosinophilie et atteintes systémiques (syndrome DRESS), ont été signalées lors de l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique 4.8). Le risque d'apparition de ces réactions chez les patients semble être plus élevé en début de traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient dans les premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée sévère (par ex : une éruption diffuse, intense et/ou bulleuse) ou de tout autre signe d'hypersensibilité accompagné de lésions des muqueuses. Informations concernant les excipients. Xarelto® contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp. L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC du rivaroxaban et de 1,7 fois la valeur moyenne de la C<sub>max</sub>, 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'ajoute 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<sub>max</sub> 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 (Neoplastin) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (Endogenous Thrombin Potential) ont été additifs. Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban. Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la C<sub>min</sub> du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minime par le rivaroxaban pendant cette période. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban. Inducteurs du CYP3A4. L'administration

concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, 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 CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis (*Hypericum perforatum*), par ex.) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. En conséquence, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités à moins que le patient 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 CYP3A4), 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. **Xarelto 10 mg, comprimé pelliculé :** 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 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 douze études de phase III incluant 34 859 patients exposés au rivaroxaban (voir le tableau 1).

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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des ETE 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
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 athérotrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine	31 mois

\* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (tableau 2) (voir aussi rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (≥ 4%) ont été l'épistaxis (5,8%) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,1%). Au total, des événements indésirables sous traitement ont été rapportés chez environ 65% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 21% des patients.

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

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des ETE 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 ETE chez les patients présentant une affection médicale aiguë	12,6% des patients	2,1% des patients
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences	23% des patients	1,6% des patients
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	28 pour 100 patient-années	2,5 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA	22 pour 100 patient-années	1,4 pour 100 patient-années

Tableau résumant les effets indésirables. Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto® sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) <sup>A</sup> Thrombopénie			
<b>Affections du système immunitaire</b>				
	Réaction allergique, dermatite allergique Oedème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections du système nerveux</b>				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
<b>Affections oculaires</b>				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				
<b>Affections cardiaques</b>				
	Tachycardie			
<b>Affections vasculaires</b>				
Hypotension, hématomes				
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Épistaxis, hémoptysie				
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation <sup>A</sup> , diarrhée, vomissements <sup>A</sup>	Sécheresse buccale			
<b>Affections hépatobiliaires</b>				
Élévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines <sup>A</sup> , élévation des $\gamma$ -GT <sup>A</sup>	Ictère, Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>				
Douleur des extrémités <sup>A</sup>	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie <sup>B</sup> ), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique) <sup>A</sup>				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Fièvre <sup>A</sup> , œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Œdème localisé <sup>A</sup>		
<b>Investigations</b>				
	Élévation de la LDH <sup>A</sup> , de la lipase <sup>A</sup> , de l'amylase <sup>A</sup>			
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>				
Hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante <sup>A</sup>		Pseudoanévrisme vasculaire <sup>C</sup>		

A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récives. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)

**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 inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto®. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.anms.sante.fr.

**4.9 Surdosage :** De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 600 mg ont été signalés sans aucune complication hémorragique ou autre effet indésirable. A des doses supratherapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu. Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est disponible. L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban. Prise en charge des saignements. En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires. Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration d'un agent procoagulant spécifique doit être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces produits 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 Neoplastin 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 (Neoplastin) 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 ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, les percentiles 5/95 du TQ (Neoplastin) 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). 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 (Neoplastin) 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 (Neoplastin) 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**

Population de l'étude	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
	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 essais de phase III confirme les données obtenues au cours des différentes études en terme de réduction des ETEV totaux, des ETEV majeurs et des ETEV symptomatiques avec rivaroxaban 10 mg par rapport à l'énoxaparine 40 mg, en une prise quotidienne. En plus du programme de phase III RECORD, une étude de cohorte ouverte, non interventionnelle, post-autorisation (XAMOS) a été conduite chez 17 413 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. *Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire.* Le programme clinique de Xarelto® a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto® en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire. Lors de l'étude pivot en double aveugle ROCKET AF, 14 264 patients ont reçu soit Xarelto® à 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30-49 ml/min) soit de la warfarine dont la dose a été ajustée pour atteindre un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0). La durée médiane de traitement a été de 19 mois et la durée globale de traitement a atteint jusqu'à 41 mois. 34,9% des patients ont été traités par acide acétylsalicylique et 11,4% par des anti-arythmiques de classe III, dont l'amiodarone. Xarelto® a été non-inférieur à la warfarine quant à la fréquence de survenue des AVC et des embolies systémiques hors SNC (critère principal d'efficacité composite). Au sein de la population per protocole sous traitement, un événement du critère principal d'efficacité, AVC ou embolie systémique, est survenu chez 188 patients sous rivaroxaban (1,71% par an) et chez 241 patients sous warfarine (2,16% par an) (HR 0,79; IC à 95%, 0,66-0,96; p < 0,001 pour la non-infériorité). Parmi tous les patients randomisés et analysés en intention de traiter, un événement du critère principal d'efficacité est survenu chez 269 patients sous rivaroxaban (2,12% par an) et chez 306 patients sous warfarine (2,42% par an) (HR 0,88; IC à 95%, 0,74-1,03; p < 0,001 pour la non infériorité; p = 0,117 pour la supériorité). Les résultats pour les critères secondaires d'efficacité, testés par ordre hiérarchique au cours de l'analyse de la population en ITT sont présentés dans le tableau 5. 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 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 6).

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

Population de l'étude	Analyse de l'efficacité au sein de la population en ITT - Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire		
Posologie	Xarelto® 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)	Hazard Ratio (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 6 : Données de tolérance de l'étude de phase III ROCKET AF**

Population de l'étude	Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire <sup>a)</sup>		
Posologie	Xarelto® 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)	Hazard Ratio (IC à 95%) Valeur de p
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, 6 785 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ont été inclus pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors système nerveux central (SNC) dans des conditions réelles d'utilisation. Dans l'étude XANTUS, les scores CHADS2 et HAS-BLED moyens étaient tous les deux de 2,0 tandis que dans l'étude ROCKET AF ces scores moyens étaient de 3,5 et 2,8 respectivement. L'incidence des événements hémorragiques majeurs a été de 2,1 pour 100 patient-années. Des hémorragies fatales ont été observées avec un taux de 0,2 pour 100 patient-années et des hémorragies intracrâniennes avec un taux de 0,4 pour 100 patient-années. Des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors SNC ont été observés avec un taux de 0,8 pour 100 patient-années. Ces observations en pratique clinique sont cohérentes avec le profil de sécurité établi dans



cette indication. Patients bénéficiant d'une cardioversion. Une étude prospective, exploratoire, multicentrique, randomisée, en ouvert avec évaluation en aveugle du critère principal (X-VERT) a été menée chez 1 504 patients (naïfs aux anticoagulants oraux et prétraités) atteints de fibrillation atriale non valvulaire devant bénéficier d'une cardioversion. Cette étude a comparé l'efficacité du rivaroxaban à un AVK à dose ajustée (randomisés 2:1), dans la prévention d'événements cardiovasculaires. Des stratégies de cardioversion guidée par ETO (1 - 5 jours de prétraitement) ou conventionnelle (au moins trois semaines de prétraitement) ont été employées. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité (tout accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire, embolie systémique hors SNC, infarctus du myocarde (IDM) et décès cardiovasculaire) est survenu chez 5 patients (0,5%) dans le groupe rivaroxaban (N = 978) et chez 5 patients (1,0%) dans le groupe AVK (N = 492; RR 0,50; IC à 95% 0,15-1,73; population en intention de traiter modifiée). Le critère principal d'évaluation de la tolérance (saignement majeur) est survenu chez 6 patients (0,6%) et 4 patients (0,8%) dans le groupe rivaroxaban (N = 988) et le groupe AVK (N = 499), respectivement (RR 0,76; IC à 95% 0,21-2,67; population d'évaluation de la tolérance). Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une tolérance comparables entre le groupe rivaroxaban et le groupe AVK dans le cadre de la cardioversion. Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent. Une étude multicentrique, ouverte, randomisée (PIONEER AF-PCI) a été menée chez 2 124 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui ont bénéficié d'une ICP avec pose de stent pour le traitement d'une maladie athérosclérotique primitive afin de comparer la sécurité de deux schémas thérapeutiques du rivaroxaban et un schéma thérapeutique d'un AVK. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour une durée de traitement globale de 12 mois. Les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ont été exclus. Le groupe 1 a reçu du rivaroxaban 15 mg une fois par jour (ou 10 mg une fois par jour chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) associé à un inhibiteur du récepteur P2Y12. Le groupe 2 a reçu du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour associé à une BAP (bithérapie antiplaquettaire, c.-à-d. du clopidogrel 75 mg [ou un autre inhibiteur du récepteur P2Y12] associé à l'acide acétylsalicylique [AAS]) à faible dose pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi du rivaroxaban 15 mg (ou 10 mg chez les patients avec une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) une fois par jour associé à l'AAS à faible dose. Le groupe 3 a reçu un AVK à dose ajustée associé à une BAP pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi d'un AVK à dose ajustée associé à l'AAS à faible dose. Le critère principal d'évaluation de la sécurité, les saignements cliniquement significatifs, est survenu chez 109 (15,7%), 117 (16,6%) et 167 (24,0%) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement (HR 0,59; IC à 95% 0,47-0,76; p < 0,001 et HR 0,63; IC à 95% 0,50-0,80; p < 0,001, respectivement). Le critère secondaire d'évaluation (critère composite incluant les événements cardiovasculaires, les décès d'origine cardiovasculaire, l'IDM ou l'AVC) est survenu chez 41 (5,9%), 36 (5,1%) et 36 (5,2%) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement. Chacun des schémas thérapeutiques du rivaroxaban a montré une réduction significative du risque de saignement cliniquement significatif par rapport au schéma avec AVK chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent. L'étude PIONEER AF-PCI avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité. Les données d'efficacité (y compris les événements thromboemboliques) dans cette population sont limitées. *Traitement des TVP, des EP et prévention des récives sous forme de TVP et d'EP* Le programme clinique de Xarelto® a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto® dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récives. Plus de 12 800 patients ont été évalués dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE et 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 récives 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 récives 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 constitué d'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 (<sup>3</sup> 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 récives 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 récive symptomatique d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE), critère composite réunissant les récives de TVP ou les EP fatales ou non fatales. Le critère secondaire d'efficacité était un critère composite réunissant les récives 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 à 12 mois de traitement anticoagulant ont été étudiés dans le cadre de la prévention des EP fatales ou des récives sous forme de TVP ou d'EP symptomatique non fatale. Les patients chez lesquels la poursuite d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique était indiquée ont été exclus de l'étude. La durée du traitement était de 12 mois maximum, selon la date de randomisation de chacun (durée médiane : 351 jours). Les traitements par Xarelto® à 20 mg en une prise par jour et par Xarelto® à 10 mg en une prise par jour ont été comparés au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique une fois par jour. Le critère principal d'efficacité était la récive symptomatique d'ETEVE, critère composite réunissant les récives de TVP ou les EP fatales ou non fatales. Dans l'étude Einstein DVT (voir le tableau 7), 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 récives 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 7 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein DVT**

Population de l'étude	3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Xarelto® <sup>a)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 1 731	Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 1 718
Récive d'ETEVE* symptomatique	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Récive sous forme d'EP symptomatique	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Récive 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 hazard ratio prédéfini de 2,0); hazard ratio : 0,680 (0,443 - 1,042), p = 0,076 (supériorité).

Dans l'étude Einstein PE (voir le tableau 8), 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 [0,74-1,684]). 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% : 0,2771, 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 ratio de 0,493 (IC à 95% : 0,308-0, 789).

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

Population de l'étude	4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 2 419	Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup> 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%)
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 hazard ratio prédéfini de 2,0); hazard ratio : 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 9).

**Tableau 9 : Données d'efficacité et de tolérance de l'analyse poolée de phase III Einstein DVT et Einstein PE**

Population de l'étude	8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup> 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%)
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 hazard ratio prédéfini de 1,75); hazard ratio : 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 10), 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 10 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Extension**

Population de l'étude	1 197 patients, poursuite du traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux	
Posologie et durée du traitement	Xarelto <sup>a)</sup> 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
Récidive d'EDEV* 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), hazard ratio : 0,185 (0,087 - 0,393)

Dans l'étude Einstein Choice (voir tableau 11), les traitements par Xarelto<sup>®</sup> à 20 mg et à 10 mg ont tous deux été supérieurs au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique concernant le critère principal d'efficacité. Le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a donné des résultats similaires chez les patients traités par Xarelto<sup>®</sup> à 20 mg et à 10 mg une fois par jour en comparaison au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique.

**Tableau 11 : 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 et durée du traitement	Xarelto <sup>®</sup> 20 mg une fois par jour N = 1 107	Xarelto <sup>®</sup> 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

Population de l'étude	3 396 patients, poursuite de la prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux		
Récidive d'EVEV 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'EVEV 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'EVEV symptomatique ou saignement majeur (bénéfice clinique net)	23 (2,1%)	17 (1,5%)	53 (4,7%)

\*  $p < 0,001$  (supériorité) Xarelto® 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,34 (0,20 – 0,59). \*\*  $p < 0,001$  (supériorité) Xarelto® 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14 – 0,47). \* Xarelto 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27 – 0,71),  $p = 0,0009$  (nominal). \*\* Xarelto 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,32 (0,18 – 0,55),  $p < 0,0001$  (nominal)

En plus du programme de phase III EINSTEIN, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle (XALIA) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les récurrences d'EVEV, 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'EVEV 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'EVEV et les décès toutes causes confondues ont été de 0,77 (IC à 95% : 0,40-1,50), 0,91 (IC à 95% : 0,54-1,54) et 0,51 (IC à 95% : 0,24-1,07) respectivement. Ces résultats en pratique clinique sont cohérents avec le profil de sécurité établi dans cette indication. **Population pédiatrique.** L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto® dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des événements thromboemboliques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto® dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques : Absorption.** Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la  $C_{max}$  du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg. En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66%. Lorsque les comprimés de 20 mg de Xarelto® ont été pris avec des aliments, des augmentations de 39% de l'ASC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. Les comprimés de Xarelto® 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 4.2). Les comprimés de 2,5 mg et de 10 mg de rivaroxaban peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. **Xarelto® 10 mg, comprimé pelliculé :** 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%). **Xarelto® 15 et 20 mg, comprimé pelliculé :** 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%. **Xarelto® 10, 15 et 20 mg, comprimé pelliculé :** 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 intra-veineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées. **Populations particulières. Sexe :** Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. **Personnes âgées :** Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une ASC moyenne environ 1,5 fois supérieure, principalement en raison de la réduction de la clairance totale (apparente) et rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. **Poids :** Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (moins de 25%). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. **Différences inter-ethniques :** Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban. **Insuffisance hépatique :** Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ. Xarelto® est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale :** Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr).

En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable. L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Xarelto® doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4). **Données pharmacocinétiques chez les patients.** Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban 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 µg/l (7-273) et 14 µg/l (4-51). 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, 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 Emax. 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. Xarelto® 10 mg, comprimé pelliculé : Chez les patients, le facteur Xa et le TQ initiaux ont été influencés par l'intervention chirurgicale et montrent une différence dans la pente concentration-TQ entre le jour suivant l'opération et l'état d'équilibre. **Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans. **5.3 Données de sécurité préclinique :** Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents. Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (complications hémorragiques, par ex.). Une toxicité embryofœtale (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, Laurylsulfate de sodium, Stéarate de magnésium. **Pelliculage :** Macrogol 3350, Hypromellose, Dioxyde de titane (E 171), Oxyde de fer rouge (E 172). **6.2 Incompatibilités :** Sans objet. **6.3 Durée de conservation :** 3 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation :** Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur :** **Xarelto 10 mg, comprimé pelliculé.** Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium par boîtes de 5, 10, 14, 28, 30 ou 98 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1, 100 x 1 ou dans des conditionnements multiples contenant 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés. Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/feuille d'aluminium par boîtes de 5, 10 ou 30 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés. Flacons en HDPE de 100 comprimés pelliculés avec bouchon à vis en PP. **Xarelto 15 mg, comprimé pelliculé. Xarelto 20 mg, comprimé pelliculé.** Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium par boîtes de 10, 14, 28, 42 ou 98 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé. Plaquettes thermoformées perforées en PP/feuille d'aluminium pour délivrance à l'unité; conditionnements multiples contenant 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés. Plaquette thermoformée (PVC/PVDC/feuille d'aluminium) par boîte de 14 comprimés pelliculés. Flacons en HDPE de 100 comprimés pelliculés avec bouchon à vis en PP. **Kit d'initiation de traitement pour les 4 premières semaines de traitement.** Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium dans un étui portefeuille contenant 49 comprimés pelliculés : 42 comprimés pelliculés de Xarelto® 15 mg et 7 comprimés pelliculés de Xarelto® 20 mg. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination :** Pas d'exigences particulières pour l'élimination. **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 :**

PRÉSENTATION	Code CIP	NUMÉRO COMMUNAUTAIRE
XARELTO® 10 mg	Boîte de 30 : 34009 388 383 3 6	EU/1/08/472/007
	Boîte de 100*1 : 34009 573 628 9 8	EU/1/08/472/008
XARELTO® 15 mg	Boîte de 14 : 34009 219 225 1 6	EU/1/08/472/011
	Boîte de 28 : 34009 219 226 8 4	EU/1/08/472/012
	Boîte de 100*1 : 34009 581 416 7 6	EU/1/08/472/016
XARELTO® 20 mg	Boîte de 28 : 34009 219 230 5 6	EU/1/08/472/018
	Boîte de 100*1 : 34009 581 419 6 6	EU/1/08/472/021
KIT D'INITIATION (XARELTO® 15 mg et 20 mg)	Boîte de 49 comprimés (42x15 mg + 7x20 mg) : 34009 300 788 5 3	EU/1/08/472/040

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 30 septembre 2008. Date du dernier renouvellement : 22 mai 2018. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Juillet 2018. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I. **Xarelto 10 mg :** • 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 : Non remboursé ni agréé aux collectivités dans cette indication en date du 01/07/2018. • Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou) : Boîte de 30 comprimés : Remb. Séc. Soc. 65% – Agréé Collect. Prix : 64,18€ (boîte de 30); CTJ : 2,14€. Boîte de 100\*1 comprimés : Agréé Collect. **Xarelto 15 mg :** Boîte de 14 et 28 : Remb. Séc. Soc. 65% – Agréé Collect. Prix : 31,44€ (boîte de 14); CTJ : 2,25€ – 60,09€ (boîte de 28); CTJ : 2,15€ - Pendant les 3 premières semaines de traitement de la TVP/EP : CTJ de 4,29 à 4,49€. Boîte de 100\*1 comprimés : Agréé Collect. **Xarelto 20 mg :** Boîte de 28 comprimés : Remb. Séc. Soc. 65% – Agréé Collect. Prix : 60,09€ (boîte de 28); CTJ : 2,15€ - Boîte de 100\*1 comprimés : Agréé Collect. **Kit d'initiation de traitement (Xarelto 15 mg + 20 mg) :** pour le traitement des TVP et des EP, et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte : Boîte de 49 comprimés (42 x 15 mg + 7 x 20 mg) : Remb. Séc. Soc. 65% - Agréé Collect. Prix : 103,06€ (boîte de 49); Pendant les 3 premières semaines de traitement de la TVP/EP : CTJ de 4,21€. 4ème semaine de traitement de la TVP/EP : CTJ de 2,10€. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. **BAYER HEALTHCARE SAS** – Standard : 03 28 16 34 00 – Info Med/Pharmacovigilance (N° Vert) : 0 800 87 54 54. **www.bayer.fr.** **CHARTRE DE L'INFORMATION PROMOTIONNELLE :** Bayer est certifié et s'est engagé à respecter la charte et le référentiel. Nos délégués sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie que l'entreprise s'engage à respecter et pour répondre à vos questions à ce sujet. Vous pouvez retrouver les règles de déontologie sur notre site internet : <https://www.bayer.fr/certification-activites-information-promotionnelle>. Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer HealthCare SAS : [PR.France@bayer.com](mailto:PR.France@bayer.com). Conformément à la charte de la visite médicale et en vertu des dispositions applicables en matière de protection des données personnelles et du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) UE/2016/679 du 27 avril 2016, nous vous invitons à vous référer à l'information de Bayer HealthCare SAS sur le traitement de vos données personnelles disponible sur notre site internet : [www.bayer.fr/Information-Pharmaceuticals-RGPD.v05/18](http://www.bayer.fr/Information-Pharmaceuticals-RGPD.v05/18).

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

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Xarelto® 2,5 mg, comprimé pelliculé. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban. **Excipient à effet notable :** 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). **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie. La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg. Les patients 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. 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) 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 moléculaire, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). Relais de Xarelto® par les anticoagulants parentéraux. La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto® aurait dû être prise. Populations particulières. Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto® doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $< 15$  ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2). Insuffisance hépatique : L'utilisation de Xarelto® est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2). Personnes âgées : Aucun ajustement posologique (voir rubrique 4.4 et 5.2). Poids : Aucun ajustement posologique (voir rubrique 4.4 et 5.2). Sexe : Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2). Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Xarelto® chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto® n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. Mode d'administration. Xarelto® est pour usage par voie orale. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto® peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto® écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau (voir rubrique 5.2). **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracrânielles. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, 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). 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). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** L'efficacité et la tolérance de Xarelto® ont été évaluées en association avec les agents antiplaquettaires, AAS et clopidogrel/ticlopidine. Ce traitement en association avec d'autres agents antiplaquettaires, comme par ex. 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. 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 athérombotiques. 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 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 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 (SRS)

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). Suite à un SCA, les patients traités par Xarelto® et AAS ou par Xarelto® et AAS plus clopidogrel/ticlopidine ne doivent recevoir un traitement concomitant par des AINS que si le bénéfice prévaut sur le risque de saignement. Autres facteurs de risque hémorragique. Comme les autres médicaments antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement, notamment dans les cas suivants : • syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis, • hypertension artérielle sévère non contrôlée, • maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par ex. maladie inflammatoire chronique des intestins, oesophagite, gastrite et reflux gastro-oesophagien), • rétinopathie vasculaire, • bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire. Il doit être utilisé avec prudence suite à un SCA lorsqu'il est co-administré avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine, chez les patients : • âgés de > 75 ans, • ayant un faible poids corporel (< 60 kg). Patients porteurs de valves artificielles. La sécurité et l'efficacité de Xarelto® n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; aucune donnée ne permet donc d'établir que Xarelto® puisse maintenir une anticoagulation appropriée chez cette population de patients. L'utilisation de Xarelto® n'est pas recommandée chez ces patients. Patients présentant des antécédents d'AVC ou d'AIT. 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. 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 2,5 mg avec de l'AAS seule ou avec de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine dans ces situations. Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez les patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique du rivaroxaban doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible (voir rubrique 5.2). Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu. Les anti-agrégants plaquettaires doivent être arrêtés comme préconisé dans les Résumés des Caractéristiques du Produit de ces médicaments. Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales. Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto® 2,5 mg doit être interrompu au moins 12 heures avant l'intervention si possible, et doit reposer sur l'appréciation clinique du médecin. Si un patient doit faire l'objet d'une intervention chirurgicale programmée et si l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, l'administration d'antiagrégants plaquettaires doit être interrompue comme indiqué dans le Résumé des Caractéristiques des Produits concernés. Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention. Le traitement par Xarelto® doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2). Personnes âgées. Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge (voir rubrique 5.2). Réactions cutanées. Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique et des syndromes de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruptions cutanées généralisées, fièvre élevée, éosinophilie et atteintes systémiques (syndrome DRESS), ont été signalées lors de l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique 4.8). Le risque d'apparition de ces réactions chez les patients semble être plus élevé en début de traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient dans les premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée sévère (par ex. : une éruption diffuse, intense et/ou bulleuse) ou de tout autre signe d'hypersensibilité accompagné de lésions des muqueuses. Informations concernant les excipients. Xarelto contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

**4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp. L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la C<sub>max</sub> de 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<sub>max</sub> de 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<sub>max</sub> 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. 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 (Neoplastin) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (Endogenous Thrombin Potential) ont été additifs. Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PICT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de

warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban. Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la C<sub>min</sub> du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon 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 CYP3A4, 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 CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis [*Hypericum perforatum*], par ex.) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. En conséquence, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose. **Autres traitements concomitants.** Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de midazolam (substrat du CYP3A4), 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 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 douze études de phase III incluant 34 859 patients exposés au rivaroxaban (voir le tableau 1).

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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des ETE 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
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

\* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (tableau 2) (voir aussi rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (≥ 4%) ont été l'épistaxis (5,8%) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,1%). Au total, des événements indésirables sous traitement ont été rapportés chez environ 65% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 21% des patients.

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

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des ETE 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 ETE chez les patients présentant une affection médicale aiguë	12,6 % des patients	2,1 % des patients
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences	23 % des patients	1,6 % des patients
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	28 pour 100 patient-années	2,5 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA	22 pour 100 patient-années	1,4 pour 100 patient-années

**Tableau résumant les effets indésirables.** Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto® sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) <sup>A</sup> Thrombopénie			
<b>Affections du système immunitaire</b>				
	Réaction allergique, dermatite allergique Oedème de Quincke et oedème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections du système nerveux</b>				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
<b>Affections oculaires</b>				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				
<b>Affections cardiaques</b>				
	Tachycardie			
<b>Affections vasculaires</b>				
Hypotension, hématomes				
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Épistaxis, hémoptysie				
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation <sup>A</sup> , diarrhée, vomissements <sup>A</sup>	Sécheresse buccale			
<b>Affections hépatobiliaires</b>				
Élévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines <sup>A</sup> , élévation des $\gamma$ -GT <sup>A</sup>	Ictère, Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>				
Douleur des extrémités <sup>A</sup>	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie <sup>B</sup> ), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique) <sup>A</sup>				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Fièvre <sup>A</sup> , œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Œdème localisé <sup>A</sup>		
<b>Investigations</b>				
	Élévation de la LDH <sup>A</sup> , de la lipase <sup>A</sup> , de l'amylase <sup>A</sup>			
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>				
Hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante <sup>A</sup>		Pseudoanévrisme vasculaire <sup>C</sup>		

A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récives. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)

**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 inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto®. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.anms.sante.fr.

**4.9 Surdosage :** De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 600 mg ont été signalés sans aucune complication hémorragique ou autre effet indésirable. A des doses supratherapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu. Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est disponible. L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban. Prise en charge des saignements. En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires. Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration d'un agent procoagulant spécifique doit être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces produits 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 Neoplastin 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 (Neoplastin) 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. Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto® en prévention des décès d'origine cardiovasculaire (CV), des infarctus du myocarde (IDM) ou des AVC chez les patients ayant récemment présenté un SCA (IDM avec sus-décalage du segment ST [IM ST+], IM sans sus-décalage du segment ST [IM non ST+] ou angor instable [AI]). Lors de l'étude pivot en double aveugle ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 patients ont été randomisés selon un ratio de 1/1/1 dans trois groupes de traitement : Xarelto® 2,5 mg par voie orale deux fois par jour, 5 mg par voie orale deux fois par jour ou placebo deux fois par jour co-administré avec AAS ou AAS plus une thiénoopyridine (clopidogrel ou ticlopidine). Les patients présentant un SCA âgés de moins de 55 ans devaient être diabétiques ou avoir des antécédents d'IDM. La durée médiane de traitement a été de 13 mois et la durée totale de traitement a atteint presque 3 ans. 93,2% des patients ont reçu simultanément de l'AAS plus un traitement par thiénoopyridine et 6,8% uniquement de l'AAS. Parmi les patients ayant reçu un double traitement antiplaquettaire, 98,8% ont reçu du clopidogrel, 0,9% ont reçu de la ticlopidine et 0,3% ont reçu du prasugrel. Les patients ont reçu la première dose de Xarelto® dès que possible après la phase de stabilisation du SCA, comprenant les procédures de revascularisation, au minimum 24 heures et jusqu'à 7 jours (moyenne : 4,7 jours) après leur admission à l'hôpital, et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. Les traitements par le rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour et le rivaroxaban 5 mg deux fois par jour ont tous deux été efficaces, en association à un traitement conventionnel par antiplaquettaires pour réduire davantage l'incidence des événements CV. Le traitement à 2,5 mg deux fois par jour a réduit la mortalité et il existe des données en faveur du fait que la dose la plus faible a été associée à un moindre risque de saignement ; par conséquent, le rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus une thiénoopyridine (clopidogrel ou ticlopidine) est recommandé pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes suite à un SCA avec élévation des biomarqueurs cardiaques. Xarelto® a significativement réduit l'incidence de survenue des événements du critère principal d'efficacité composite comprenant les décès d'origine CV, les IDM ou les AVC par comparaison avec le placebo. Le bénéfice s'est révélé par une diminution des décès d'origine CV et des IDM et est apparu précocement avec un effet constant du traitement pendant la totalité de la période de traitement (voir tableau 4 et figure 1). La fréquence de survenue du premier des critères secondaires d'efficacité (décès toutes causes confondues, IDM ou AVC) a également été réduite de façon significative. Une analyse supplémentaire rétrospective a montré une réduction numérique significative du taux d'incidence des thromboses intra-stent par comparaison avec le placebo (voir tableau 4). Les taux d'incidence relevés pour le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs TIMI non associés à un pontage aorto-coronarien (PAC)) a été plus élevé chez les patients traités par Xarelto® que chez les patients ayant reçu le placebo (voir tableau 6). Cependant, les taux d'incidence des composantes du critère principal de tolérance, que sont les événements hémorragiques fatals, l'hypotension nécessitant un traitement par des agents inotropes intraveineux et les interventions chirurgicales pour hémorragies prolongées, ont été équilibrés entre Xarelto® et le placebo. Les résultats d'efficacité des patients ayant bénéficié d'une intervention coronaire percutanée (ICP) sont présentés dans le tableau 5. Les résultats de tolérance dans ce sous-groupe de patients ayant bénéficié d'une ICP étaient comparables aux résultats dans la population générale. Les patients avec élévation des biomarqueurs (troponine or CK-MB) et sans antécédent d'AVC/AIT ont constitué 80% de la population étudiée. Les résultats dans cette population ont également été cohérents par rapport aux résultats d'efficacité et de tolérance dans la population générale.

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

Population de l'étude	Patients ayant présenté récemment un SCA <sup>a)</sup>	
Posologie	Xarelto® 2,5 mg, deux fois par jour N = 5 114 n (%) Hazard ratio (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i> <sup>b)</sup>	Placebo N = 5 113 n (%)
Décès d'origine cardiovasculaire, IDM ou AVC	313 (6,1 %) 0,84 (0,72-0,97) <i>p</i> = 0,020*	376 (7,4 %)
Décès toutes causes confondues, IDM ou AVC	320 (6,3 %) 0,83 (0,72-0,97) <i>p</i> = 0,016*	386 (7,5 %)
Décès d'origine cardiovasculaire	94 (1,8 %) 0,66 (0,51-0,86) <i>p</i> = 0,002**	143 (2,8 %)
Décès toutes causes confondues	103 (2,0 %) 0,68 (0,53-0,87) <i>p</i> = 0,002**	153 (3,0 %)
IDM	205 (4,0 %) 0,90 (0,75-1,09) <i>p</i> = 0,270	229 (4,5 %)
AVC	46 (0,9 %) 1,13 (0,74-1,73) <i>p</i> = 0,562	41 (0,8 %)
Thrombose intra-stent	61 (1,2 %) 0,70 (0,51-0,97) <i>p</i> = 0,033**	87 (1,7 %)

a) population en intention de traiter modifiée (population en intention de traiter pour thrombose intra-stent). b) par comparaison avec le placebo ; valeur de *p* selon le test du Log-Rank. \* statistiquement supérieur. \*\* numériquement significatif

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

Population de l'étude	Patients ayant présenté récemment un SCA et ayant bénéficié d'une ICP <sup>a)</sup>	
Posologie	Xarelto® 2,5 mg, deux fois par jour N = 3 114 n (%) Hazard ratio (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i> <sup>b)</sup>	Placebo N = 3 096 n (%)
Décès d'origine cardiovasculaire, IDM ou accident vasculaire cérébral (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 %)

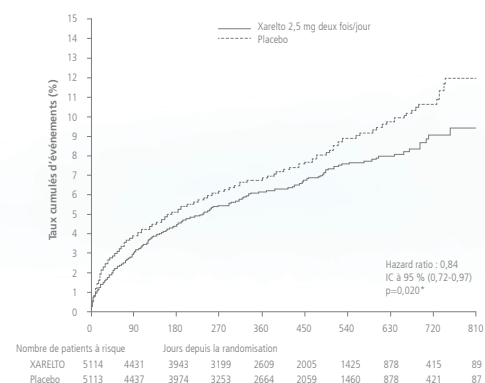
a) population en intention de traiter modifiée (population en intention de traiter pour thrombose intra-stent). b) par comparaison avec le placebo ; valeur de *p* selon le test du Log-Rank. \*\* numériquement significatif

**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 <sup>a)</sup>	
Posologie	Xarelto® 2,5 mg, deux fois par jour N = 5 115 n (%) Hazard ratio (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i> <sup>b)</sup>	Placebo N = 5 125 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)



**Population pédiatrique.** L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto® dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des événements thromboemboliques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto® dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). **5.2 Propriétés pharmacocinétiques : Absorption.** Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la  $C_{max}$  du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg. Les comprimés de 2,5 mg et 10 mg de rivaroxaban peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose. Ce phénomène est plus marqué lors d'une prise à jeun

que lors d'une prise avec des aliments. La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30% et 40%. L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29% et 56% de l'ASC et de la  $C_{max}$  a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée. La biodisponibilité (ASC et  $C_{max}$ ) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables. Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban. **Distribution.** Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92% à 95%, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le  $V_{eq}$  est d'environ 50 litres. **Biotransformation et élimination.** Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active. La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine P) et BCRP (breast cancer resistance protein, protéine de résistance au cancer du sein). Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intra-veineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées. **Populations particulières. Sexe :** Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. **Personnes âgées :** Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une ASC moyenne environ 1,5 fois supérieure, principalement en raison de la réduction de la clairance totale (apparente) et rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. **Poids :** Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (moins de 25%). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. **Différences inter-ethniques :** Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban. **Insuffisance hépatique :** Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ. Xarelto® est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale :** Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable. L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Xarelto® doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4). **Données pharmacocinétiques chez les patients.** Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour pour la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90%) 2 à 4 h et environ 12 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) était respectivement de 47 mcg/l (13-123) et 9,2 mcg/l (4,4-18). **Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique.** Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCA, Heptest) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 5 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle  $E_{max}$ . En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est d'environ 3 à 4 s/(100 mcg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains. **Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans. **5.3 Données de sécurité préclinique :** Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité et de cancérogénèse et de toxicité juvénile n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents. Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (complications hémorragiques, par ex.). Une toxicité embryotoxique (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, Laurylsulfate de sodium, Stéarate de magnésium. **Pelliculage :** Macroglol 3350 ;

Hypromellose ; Dioxyde de titane (E171) ; Oxyde de fer rouge (E172). **6.2 Incompatibilités** : Sans objet. **6.3 Durée de conservation** : 3 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium par boîtes de 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 ou 196 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 ou conditionnements multiples contenant 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés. Plaquette thermoformée (PVC/PVDC/feuille d'aluminium) par boîte de 14 comprimés pelliculés. Flacons en HDPE de 100 comprimés pelliculés avec bouchon à vis en PP. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination** : Pas d'exigences particulières pour l'élimination. **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 A JOUR DU TEXTE** : 07/2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. **Liste I. Spécialité non commercialisée. BAYER HEALTHCARE SAS** – Standard : 03 28 16 34 00 – Info Med/Pharmacovigilance (N° Vert) : 0 800 87 54 54. [www.bayer.fr](http://www.bayer.fr). **CHARTRE DE L'INFORMATION PROMOTIONNELLE** : Bayer est certifié et s'est engagé à respecter la charte et le référentiel. Nos délégués sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie que l'entreprise s'engage à respecter et pour répondre à vos questions à ce sujet. Vous pouvez retrouver les règles de déontologie sur notre site internet : <https://www.bayer.fr/certification-activites-information-promotionnelle>. Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer HealthCare SAS : [PR.France@bayer.com](mailto:PR.France@bayer.com). Conformément à la charte de la visite médicale et en vertu des dispositions applicables en matière de protection des données personnelles et du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) UE/2016/679 du 27 avril 2016, nous vous invitons à vous référer à l'information de Bayer HealthCare SAS sur le traitement de vos données personnelles disponible sur notre site internet : [www.bayer.fr/Information-Pharmaceuticals-RGPD.v02/18](http://www.bayer.fr/Information-Pharmaceuticals-RGPD.v02/18)





Bayer HealthCare SAS  
Division Pharmaceuticals  
Parc Eurasanté  
220 avenue de la Recherche  
59120 LOOS  
[www.bayer.fr](http://www.bayer.fr) - [www.pharmaceuticals.bayer.fr](http://www.pharmaceuticals.bayer.fr)