

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 ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du Ministère chargé de la Santé www.signalement-sante.gouv.fr. 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® 2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

Indications	4
Contre-indications	5
Recommandations posologiques	6
Insuffisance rénale	6
Posologies par indication	7
Oubli de dose	12
Patients présentant une FANV	12
- bénéficiant d'une ICP (Intervention Coronaire Percutanée) avec pose de stent	12
- bénéficiant d'une cardioversion	12
Modalités de prise par voie orale des comprimés de Xarelto®	13
Risque hémorragique	13
Autres mises en garde spéciales et précautions d'emploi	15
Gestion périopératoire	16
Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/rachidienne	17
Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto®	18
Relais de Xarelto® par les anti-vitamine K (AVK)	18
Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto®	19
Relais de Xarelto® par les anticoagulants parentéraux	19
Surdosage	20
Test de coagulation	21
RCP/Mentions légales	22

XARELTO® 2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

INDICATIONS

- ◆ Xarelto® 10 mg est indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une *intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou* (prothèse totale de hanche ou du genou).

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

- ◆ Xarelto® 15 mg et 20 mg sont indiqués dans la *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 (ICC), hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.*

- ◆ Xarelto® 10 mg, 15 mg et 20 mg sont indiqués dans le *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 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

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).

- ◆ Xarelto® 2,5 mg, *co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. Dosage non disponible et non remboursé (demande à l'étude).*

La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements.

- ◆ Xarelto® 2,5 mg, *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 athérotrombotiques 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 du RCP). **Dosage non disponible et indication non remboursée.**

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).

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

RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES

Pour les informations relatives aux posologies par indication, se référer aux tableaux des pages suivantes.

→ **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.**

- **Insuffisance rénale**

En cas d'insuffisance rénale légère, il n'y a pas d'ajustement posologique.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées et 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[®] 2,5 et 10 mg :

Xarelto[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 49 ml/min) et recevant de façon concomitante d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques du rivaroxaban.

Xarelto[®] 15 et 20 mg :

Xarelto[®] doit 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.

- **Posologies par indication**

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	
Période de traitement :	Toute la durée du traitement
Posologie standard :	20 mg, 1 fois/j
Posologie en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 49 ml/min) à sévère (ClCr 15 à 29 ml/min) :	15 mg, 1 fois/j
Durée du traitement :	A poursuivre tant que le bénéfice en termes de prévention des AVC prévaut sur le risque de saignement

Traitement des TVP et des EP		
Période de traitement :	Jour 1 -21 Phase aiguë	Jour 22 et suivants
Posologie standard :	15 mg, 2 fois/j	20 mg, 1 fois/j
Posologie en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 49 ml/min) à sévère (ClCr 15 à 29 ml/min) :	15 mg, 2 fois/j	15 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).	
Durée du traitement :	<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>	

Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	
Période de traitement :	A l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP.
Posologie standard :	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.
Posologie en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 49 ml/min) à sévère (ClCr 15 à 29 ml/min) :	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.
Durée du traitement :	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.

Prévention des ETEV chez les adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou	
Période de traitement :	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.
Posologie standard :	10 mg 1 fois / j
Posologie en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 49 ml/min) :	Pas d'ajustement posologique, 10 mg 1 fois / j
Durée du traitement :	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.

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

Période de traitement :	Toute la durée du traitement
Posologie standard :	<p>2,5 mg deux fois par jour + AAS (acide acétylsalicylique) 75-100 mg une fois par jour</p> <p>La sécurité et l'efficacité de Xarelto® 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS plus clopidogrel/ ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA (voir section relative à l'indication ACS). La bithérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec Xarelto® 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/ MAP (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP)</p>
Posologie en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 49 ml/min) :	<p>Pas d'ajustement posologique,</p> <p>2,5 mg deux fois par jour + AAS (acide acétylsalicylique) 75-100 mg une fois par jour</p>
Durée du traitement :	<p>La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements</p> <p>Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto® 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire</p>

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

Indication non remboursée

Période de traitement :	Toute la durée du traitement
Posologie standard :	<p>2,5 mg deux fois par jour + AAS 75- 100 mg ou 2,5 mg deux fois par jour + AAS 75-100 mg + 75 mg de clopidogrel ou dose standard de ticlopidine</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>L'utilisation du traitement en association avec d'autres agents antiplaquettaires, par exemple, prasugrel ou le ticagrelor, n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée</p>
Posologie en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 49 ml/min) :	<p>Pas d'ajustement posologique.</p> <p>2,5 mg deux fois par jour + AAS 75-100 mg ou 2,5 mg deux fois par jour + AAS 75-100 mg + 75 mg de clopidogrel ou dose standard de ticlopidine</p>
Durée du traitement :	<p>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.</p> <p>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).</p>

- **Oubli de dose**

Xarelto 10, 15 et 20 mg :

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.

Cas particulier de la 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.

Xarelto 2,5 mg :

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.

◆ **Patients présentant une FANV**

- **Bénéficiaire 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.

- **Bénéficiaire d'une cardioversion**

Xarelto® 15 mg ou 20 mg 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 COMPRIMES DE XARELTO®

Xarelto® 2,5 mg et 10 mg peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Xarelto® 15 mg et 20 mg doivent être pris pendant les repas.

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 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 du RCP).

Facteurs augmentant les taux plasmatiques de rivaroxaban majorant le risque de saignement	<ul style="list-style-type: none"> • IR sévère (prudence) • IR terminale (Clcr < 15 ml/mn) (non recommandé)
Interactions pharmacodynamiques	<ul style="list-style-type: none"> • Autre anticoagulant (cf. Contre-indications) • Inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (non recommandé) • AINS / Acide acétylsalicylique / Anti-agrégants plaquettaires (avec prudence, seulement si le bénéfice prévaut sur le risque de saignement) • Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (avec prudence) • Autres médicaments susceptibles d'altérer l'hémostase
Pathologies / interventions associées à des risques hémorragiques particuliers	<ul style="list-style-type: none"> • Syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis • Hypertension artérielle sévère non contrôlée • Rétinopathie vasculaire • Bronchectasie ou antécédent de saignements pulmonaires • 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)
Patients de plus de 75 ans et de faible poids	<p>A utiliser avec prudence chez les patients présentant une MC/MAP et présentant un SCA :</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients âgés de ≥ 75 ans lorsqu'il est co-administré avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine. Le rapport bénéfice-risque du traitement doit être évalué au cas par cas, de façon régulière • ayant un faible poids corporel (< 60 kg) lorsqu'il est co-administré avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine

- **Personnes âgées**

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

AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- **Patients présentant un syndrome des antiphospholipides**

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

- **Patients porteurs de valves artificielles**

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé dans le cadre d'une thromboprophylaxie chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT). La sécurité et l'efficacité de Xarelto® n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques; aucune donnée ne permet donc d'établir que Xarelto® puisse maintenir une anticoagulation appropriée chez cette population de patients. L'utilisation de Xarelto® n'est pas recommandée chez ces patients.

- **Patients présentant 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.

- **Patients présentant une MC/MAP**

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

- **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.

- **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 de 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 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 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).

ANESTHESIE PERIDURALE/RACHIDIENNE OU PONCTION PERIDURALE/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 ni de l'utilisation de Xarelto® 2,5 mg avec de l'AAS seule ou avec de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine dans ces situations. Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de 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) : voir rubrique 5.2 du RCP.

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 péri-dural.

Xarelto® 15 mg et 20 mg, comprimé pelliculé : Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péri-dural, 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).

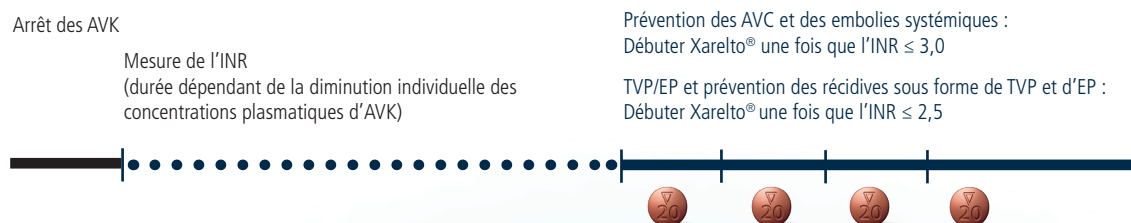
Dans tous les cas, attendre au moins 6 heures après le retrait du cathéter avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban. En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Xarelto® 2,5 mg, comprimé pelliculé : Les anti-agrégants plaquettaires doivent être arrêtés comme préconisé dans les Résumés des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

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® 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.

Lors du passage des AVK à Xarelto®, les valeurs de l'INR pourraient être faussement élevées suite à la prise de Xarelto®. 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-VITAMINE 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.

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour pour la prévention des événements athérombotiques 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).

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.

RCP / MENTIONS LEGALES

Pour plus d'informations sur ce médicament, vous pouvez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant le QR code ou directement sur la base de données publique des médicaments pour Xarelto 10, 15 et 20 mg (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou le site de la commission européenne pour Xarelto 2,5 mg (<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h472.htm>) et sur le site Bayer (<http://www.bayer.fr>). Les mentions légales peuvent vous être remises sur demande au format papier ou électronique.

Xarelto
10, 15 et 20 mg



Xarelto
2,5 mg







Bayer HealthCare SAS
Division Pharmaceuticals
Parc Eurasanté
220 avenue de la Recherche
59120 LOOS
www.bayer.fr