

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

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

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban.

### Excipient à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements 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).

### **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 syndrome coronaire aigu.

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 rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Poids*

Aucun ajustement posologique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Sexe*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

### *Population pédiatrique*

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

### Mode d'administration

Voie orale.

Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2).

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

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

### **4.3 Contre-indications**

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

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

Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, 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'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).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

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

L'efficacité et la tolérance de Xarelto ont été évalués en association avec les agents antiplaquettaires aspirine 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 (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) 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, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

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

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

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

#### Insuffisance rénale

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

Chez les patients 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 et les anti-agrégants plaquettaires. Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubrique 4.5).

Suite à un syndrome coronarien aigu, 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 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 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 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 Epidermique Toxique, 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 en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la  $C_{max}$  moyenne du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente.

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

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente (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).

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

### Autres traitements concomitants

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

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

### Effets sur les analyses de laboratoire

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

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

### Grossesse

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



Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par 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 onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (voir le tableau 1).

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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne maximale	Durée maximale du traitement
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë	3 997	10 mg	39 jours
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences	4 556	Jours 1–21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 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 évènements athérotrombotiques suite à un 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 (voir rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ( $\geq 4\%$ ) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %).

Au total, des évènements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des évènements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1 % des patients, respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des évènements athérotrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patients-années.

### Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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

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

très rare ( $< 1/10000$ )

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

**Tableau 2 : Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients dans les études de phase III**

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire) <sup>A</sup>		
<b>Affections du système immunitaire</b>			
	Réaction allergique, dermatite allergique		
<b>Affections du système nerveux</b>			
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope		
<b>Affections oculaires</b>			
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<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>			
	Anomalie de la fonction hépatique	Ictère	
<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		
<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)	Oedème localisé <sup>A</sup>	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Investigations</b>			
Élévation des transaminases	Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines <sup>A</sup> , élévation de la LDH <sup>A</sup> , de la lipase <sup>A</sup> , de l'amylase <sup>A</sup> , des $\gamma$ -GT <sup>A</sup>	Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT)	
<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 événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)

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

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

#### 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 (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) 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, 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 Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

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

#### Observations post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée.

Affections du système immunitaire : angioedème et oedème allergique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ )).

Affections hépatobiliaires : cholestase, hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été rares ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$ )).

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ )).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été estimés comme étant très rares ( $< 1/10\ 000$ )).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

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

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

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

#### Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban devra être différée ou le traitement devra être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge devra 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 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). 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 : 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 (rapport international normalisé) 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 IM ou des AVC chez les sujets ayant récemment présenté un SCA (infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [IM ST+], infarctus du myocarde 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 thiényridine (clopidogrel ou ticlopidine). Les patients présentant un SCA âgés de moins de 55 ans devaient être diabétiques ou avoir des antécédents d'infarctus du myocarde. 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 thiényridine 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 syndrome coronaire aigu.

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 standard 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 thiényridine (clopidogrel ou ticlopidine) est recommandé pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un SCA avec élévation des biomarqueurs cardiaques.

Xarelto a significativement réduit l'incidence de survenue des événements du critère principal d'efficacité composite comprenant les décès d'origine CV, les IM ou les AVC par comparaison avec le placebo. Le bénéfice s'est révélé par une diminution des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde et est apparu précocement avec un effet constant du traitement pendant la totalité de la période de traitement

(voir le tableau 3 et la figure 1). La fréquence de survenue du premier des critères secondaires d'efficacité (décès toutes causes confondues, IM ou AVC) a également été réduite de façon significative. Une analyse supplémentaire rétrospective a montré une réduction numérique significative des taux d'incidence des thromboses intra-stent par comparaison avec le placebo (voir le tableau 3). Les taux d'incidence relevés pour le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs TIMI non associés à un pontage aorto-coronarien) ont été plus élevés chez les patients traités par Xarelto que chez les patients ayant reçu le placebo (voir le tableau 5). 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.

Dans le tableau 4, les résultats d'efficacité des patients ayant bénéficié d'une intervention coronaire percutanée (PCI) sont présentés. Les résultats de tolérance dans ce sous-groupe de patients ayant bénéficié d'une PCI étaient comparables aux résultats sur la population générale.

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

**Tableau 3 : Données d'efficacité de l'étude de phase III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Population de l'étude	Patients ayant récemment connu un syndrome coronarien aigu <sup>a)</sup>	
	Xarelto 2,5 mg, deux fois par jour, N = 5114 n (%) Hazard ratio (IC à 95 %) valeur de <i>p</i> <sup>b)</sup>	Placebo N = 5113 n (%)
Décès d'origine cardiovasculaire, IM ou AVC	313 (6,1 %) 0,84 (0,72–0,97) <i>p</i> = 0,020*	376 (7,4 %)
Décès toutes causes confondues, IM 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 %)
IM	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 4 : Données d'efficacité de l'étude de phase III ATLAS ACS 2 TIMI 51 chez les patients ayant bénéficié d'une PCI**

Population de l'étude	Patients ayant récemment connu un syndrome coronarien aigu ayant bénéficié d'une PCI <sup>a)</sup>	
Posologie	Xarelto 2,5 mg, deux fois par jour, N = 3114 n (%) Hazard ratio (IC à 95 %) valeur de $p$ <sup>b)</sup>	Placebo N = 3096 n (%)
Décès d'origine cardiovasculaire, IM ou accident vasculaire cérébral (AVC)	153 (4,9 %) 0,94 (0,75–1,17) $p = 0,572$	165 (5,3 %)
Décès d'origine cardiovasculaire	24 (0,8 %) 0,54 (0,33–0,89) $p = 0,013^{**}$	45 (1,5 %)
Décès toutes causes	31 (1,0 %) 0,64 (0,41–1,01) $p = 0,053$	49 (1,6 %)
IM	115 (3,7 %) 1,03 (0,79 - 1,33) $p = 0,829$	113 (3,6 %)
Accident vasculaire cérébral	27 (0,9 %) 1,30 (0,74 - 2,31) $p = 0,360$	21 (0,7 %)
Thrombose intra-stent	47 (1,5 %) 0,66 (0,46 - 0,95) $p = 0,026^{**}$	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 5 : Données de tolérance de l'étude de phase III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

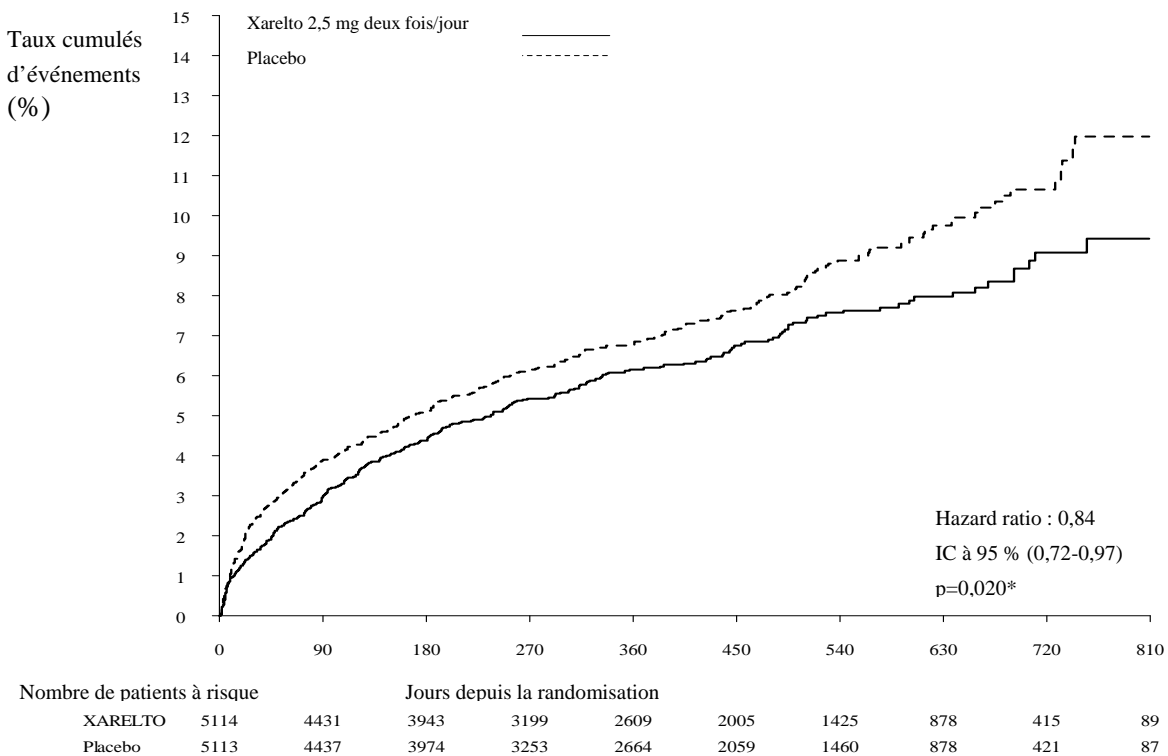
Population de l'étude	Patients ayant récemment connu un syndrome coronarien aigu <sup>a)</sup>	
Posologie	Xarelto 2,5 mg, deux fois par jour, N = 5115 n (%) Hazard ratio (IC à 95 %) valeur de <i>p</i> <sup>b)</sup>	Placebo N = 5125 n (%)
Événement hémorragique majeur TIMI non associé à un pontage aorto-coronarien*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

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

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

\* statistiquement significatif

**Figure 1 : Incidence cumulée du critère principal d'efficacité (décès d'origine CV, MI 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 10 mg et le comprimé de 2,5 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 10 mg et de 2,5 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 rapportée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle.

L'exposition est d'avantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

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

Étant donné le profil pharmacocinétique prévisible de rivaroxaban 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 1/3 restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.

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

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

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

### Populations particulières

#### *Sexe*

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

#### *Personnes âgées*

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

#### *Poids*

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

#### *Différences inter-ethniques*

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises en ce qui concerne les 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 athérothrombotiques suite à un SCA, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90 %) 2 à 4 h et environ 12 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) était respectivement de 47 µg/l (13 – 123) et 9,2 µg/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 approximativement de 3 à 4 s/(100 µg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

### Population pédiatrique

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

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

#### Pelliculage :

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

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

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 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.

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**

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

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

Date de première autorisation : 30 septembre 2008

Date de dernier renouvellement : 22 mai 2013

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

{MM/AAAA}

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

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

### Excipient à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

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

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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.

#### *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 moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament en cas d'administration parentérale 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 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 5.2).

#### *Poids*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

#### *Sexe*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

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

### Mode d'administration

Voie orale.

Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2).



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

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

### 4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

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

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

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

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

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

#### Risque hémorragique

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). La surveillance peut se faire sous forme d'examen cliniques réguliers, d'une surveillance soignée du drainage de la plaie chirurgicale et de dosages réguliers du taux d'hémoglobine.

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

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

#### Insuffisance rénale

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

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

#### Interaction avec d'autres traitements

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. 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 doit être utilisé avec prudence 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.

#### Intervention chirurgicale pour une fracture de hanche

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

#### 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 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.

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

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

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

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

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto 10 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et doit reposer sur l'appréciation 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 Epidermique Toxique, 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 en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$ , avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban ; de même, l'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  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 de dégradation du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la  $C_{max}$  moyenne du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente.

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

comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'AUC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

Les données cliniques disponibles avec la dronédarone étant limitées, cette association doit 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).

#### 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  $C_{min}$  du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban) ce test n'étant affecté que de façon minimale par le rivaroxaban pendant cette période.

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

#### Inducteurs du CYP3A4

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

#### Autres traitements concomitants

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

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

#### Effets sur les analyses de laboratoire

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

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

#### Grossesse

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

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

#### Allaitement

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

#### Fertilité

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

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32 625 patients exposés au rivaroxaban (voir le tableau 1).

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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne maximale	Durée maximale du traitement
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë	3 997	10 mg	39 jours
Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récurrences	4 556	Jours 1 - 21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg	21 mois
Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des évènements athérothrombotiques suite à un 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 (voir rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ( $\geq 4\%$ ) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %).

Au total, des évènements indésirables sous traitement ont été rapportés chez environ 67 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des évènements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1 % des patients, respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des évènements athérothrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années.

#### Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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

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

très rare ( $< 1/10\ 000$ )

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

**Tableau 2 : Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients des études de phase III**

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Anémie (dont résultats d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire) <sup>A</sup>		
<b>Affections du système immunitaire</b>			
	Réaction allergique, dermatite allergique		
<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>			
	Anomalie de la fonction hépatique	Ictère	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée	Urticaire		
<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 des transaminases	Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines <sup>A</sup> , élévation de la LDH <sup>A</sup> , de la lipase <sup>A</sup> , de l'amylase <sup>A</sup> , des $\gamma$ -GT <sup>A</sup>	Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT)	
<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 événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)



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

C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérombotiques 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 (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) 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, 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 Risque hémorragique à la rubrique 4.4). 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 céphalée ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

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

#### Observations post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée.

Affections du système immunitaire : angioedème et oedème allergique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ )).

Affections hépatobiliaires : cholestase, hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été rares ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )).

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ )).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été estimés comme étant très rares ( $< 1/10\ 000$ )).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

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

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

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

### Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban devra être différée ou le traitement devra être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge devra 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 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). 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 : 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 (Rapport International Normalisé) est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants. Chez les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, les percentiles 5/95 du TQ (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).

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 les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban en routine. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurés à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

#### Efficacité et sécurité cliniques

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 3), 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), lesquelles constituaient les critères d'évaluation primaire et secondaire principaux prédéfinis de l'efficacité. Par ailleurs, lors de ces trois études, la fréquence des ETEV symptomatiques (TVP symptomatiques, EP non fatales, 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 3 : Données d'efficacité et de sécurité issues des études cliniques de phase III**

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

L'analyse poolée des résultats des 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 17413 patients ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique majeure de la hanche ou du genou, afin de comparer le rivaroxaban à d'autres traitements médicamenteux thromboprophylactiques (traitement conventionnel) dans les conditions réelles d'utilisation. Des ETEV symptomatiques sont survenus chez 57 (0,6 %) patients dans le groupe rivaroxaban (n = 8778) et chez 88 (1,0 %) patients 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.

### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

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

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

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

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la  $C_{max}$  a été rapportée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle.

L'exposition est d'avantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

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

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

### Distribution

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

### Biotransformation et élimination

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

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

Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h,

le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

### Populations particulières

#### *Sexe*

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

#### *Personnes âgées*

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

#### *Poids*

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

#### *Différences inter-ethniques*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

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

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

#### *Insuffisance rénale*

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

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

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

#### Données pharmacocinétiques chez les patients

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

#### Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCA, Heptest) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 5 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle  $E_{max}$ . En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est approximativement de 3 à 4 s/(100 µg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les patients sains. Chez les patients, le facteur Xa et le TQ de référence sont 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 les adolescents âgés de 0 à 18 ans.

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

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

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

Pelliculage :

Macrogol 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**

Pas de précautions particulières de conservation.

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

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

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

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

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

Date de première autorisation : 30 septembre 2008

Date de dernier renouvellement : 22 mai 2013

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

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

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

### Excipient à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

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

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

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

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

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

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

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



	Posologie	Dose quotidienne maximale
Jours 1 - 21	2 prises par jour de 15 mg	30 mg
Jour 22 et suivants	1 seule prise par jour de 20 mg	20 mg

Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible (voir rubrique 6.5).

La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique.

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

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

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

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

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

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

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

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

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

#### *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto*

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

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

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

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

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

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

- Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2).
- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.  
Ensuite, 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).

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

#### *Poids*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

#### *Sexe*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

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

#### *Patients bénéficiant d'une cardioversion*

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

Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion.

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

Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y<sub>12</sub> 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**

Voie orale.

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

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

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

**4.3 Contre-indications**

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

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

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

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

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

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

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

### Risque hémorragique

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

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) 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, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

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

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

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

### Insuffisance rénale

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

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

### Interaction avec d'autres médicaments

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

Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique et les anti-agrégants plaquettaires. 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 de confirmer que Xarelto 20 mg (15 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère) permet 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'AVC/AIT.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto 15 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'appréciation 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 Epidermique Toxique, 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 en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la  $C_{max}$  moyenne du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente.

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

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. (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).

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

### Autres traitements concomitants

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

### Effets sur les analyses de laboratoire

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

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

### Grossesse

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

### Allaitement

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

### Fertilité

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

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

Xarelto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et 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 onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (voir le tableau 1).



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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne maximale	Durée maximale du traitement
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë	3 997	10 mg	39 jours
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences	4 556	Jours 1–21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 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 évènements athérotrombotiques suite à un 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 (voir rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ( $\geq 4\%$ ) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %).

Au total, des évènements indésirables sous traitement ont été rapportés chez environ 67 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des évènements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1 % des patients, respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patients-années.

### Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

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

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

très rare ( $< 1/10000$ )

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

**Tableau 2 : Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients dans les études de phase III**

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire) <sup>A</sup>		
<b>Affections du système immunitaire</b>			
	Réaction allergique, dermatite allergique		
<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			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<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>			
	Anomalie de la fonction hépatique	Ictère	
<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		
<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)	Oedème localisé <sup>A</sup>	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Investigations</b>			
Élévation des transaminases	Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines <sup>A</sup> , élévation de la LDH <sup>A</sup> , de la lipase <sup>A</sup> , de l'amylase <sup>A</sup> , des $\gamma$ -GT <sup>A</sup>	Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT)	
<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 événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)

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

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

#### 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 (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) 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, 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 Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

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

#### Observations post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée.

Affections du système immunitaire : angioedème et oedème allergique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ )).

Affections hépatobiliaires : cholestase, hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été rares ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$ )).

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ )).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été estimés comme étant très rares ( $< 1/10\ 000$ )).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

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

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

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

#### Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban devra être différée ou le traitement devra être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge devra 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 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). 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 : 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 (Rapport International Normalisé) 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 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 rubriques 5.2).

### Efficacité et sécurité cliniques

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

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

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

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

Xarelto a été non-inférieur à la warfarine concernant 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 évènement 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 décrits dans le tableau 3.

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 pour l'INR dans l'intervalle thérapeutique : 2,0 - 3,0), en quartiles de taille égale ( $p$  d'interaction = 0,74). Concernant les centres du quartile le plus élevé, le hazard ratio du rivaroxaban versus warfarine était de 0,74 (IC à 95 %, 0,49 à 1,12).

Les taux d'incidence des évènements constituant le critère principal de tolérance du médicament (évènements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents) ont été similaires dans les deux groupes de traitement (voir le tableau 4).

**Tableau 3: 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 atteint 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 <i>p</i> , 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 4 : 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 <i>p</i>
Evènements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Évènements 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 AVC, accident ischémique transitoire, embolie systémique hors SNC, IDM et décès cardiovasculaire) est survenu chez 5 patients (0,5 %) dans le groupe rivaroxaban (n = 978) et chez 5 patients (1,0 %) dans le groupe AVK (n = 492 ; RR 0,50 ; IC à 95 % 0,15-1,73 ; population en intention de traiter modifiée). Le critère principal d'évaluation de la tolérance (saignement majeur) est survenu chez 6 patients (0,6 %) et 4 patients (0,8 %) dans le groupe rivaroxaban (n = 988) et le groupe AVK (n = 499), respectivement (RR 0,76 ; IC à 95 % 0,21-2,67 ; population d'évaluation de la tolérance). Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une tolérance comparables entre le groupe rivaroxaban et le groupe AVK dans le cadre de la cardioversion.

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

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

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

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

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

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récurrences. Plus de 9 400 patients ont été évalués dans le cadre de trois études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE et Einstein Extension) et une analyse poolée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été conduite. La durée de traitement globale combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

Lors de l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP (les patients présentant une

EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

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

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

Pour le traitement initial de l'embolie pulmonaire 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 ( $\geq 2,0$ ). Le traitement a ensuite été poursuivi avec un anti-vitamine K dont la dose a été ajustée de façon à maintenir les valeurs du TQ/INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0.

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

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

Lors de l'étude Einstein DVT (voir le tableau 5), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p < 0,0001$  [test de non-infériorité] ; hazard ratio : 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 hazard ratio 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 pour l'INR dans l'intervalle thérapeutique : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP ( $p$  d'interaction=0,932). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le hazard ratio du rivaroxaban versus warfarine était de 0,69 (IC à 95 % : 0,35 - 1,35).

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

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

Population de l'étude	3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 1 731	Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 1 718
Récurrence d'ETEV* symptomatique	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)

Récidive sous forme d'EP symptomatique	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1 %)	0
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

- a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour
- b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul  
\*  $p < 0,0001$  (non-infériorité avec un hazard ratio prédéfini de 2,0) ; hazard ratio : 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (supériorité)

Lors de l'étude Einstein PE (voir le tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p = 0,0026$  (test de non-infériorité) ; hazard ratio : 1,123 [0,749 - 1,684]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un hazard ratio 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 pour l'INR dans l'intervalle thérapeutique : 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 hazard ratio du rivaroxaban versus warfarine était de 0,642 (IC à 95 % : 0,277 - 1,484).

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

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

Population de l'étude	4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 2 419	Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 2 413
Récidive d'ETE <sup>v</sup> * symptomatique	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	23 (1 %)	20 (0,8 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
EP et TVP symptomatiques	0	2 (< 0,1 %)

EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Evènements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Évènements 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 7).

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

Population de l'étude	8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
Récidive d'ETE <sup>*</sup> symptomatique	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	43 (1 %)	38 (0,9 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
EP et TVP symptomatiques	1 ( $< 0,1$ %)	2 ( $< 0,1$ %)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Evènements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Évènements 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 évènements hémorragiques majeurs) dans l'analyse poolée a été rapporté avec un hazard ratio de 0,771 (IC à 95 % : 0,614 – 0,967) ; valeur nominale de  $p = 0,0244$ .

Dans l'étude Einstein Extension (voir le tableau 8), le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour les critères principaux et secondaires d'efficacité. Concernant le critère principal de tolérance (évènements

hémorragiques majeurs), une incidence numériquement plus élevée non significative a été observée chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour en comparaison au placebo. Concernant le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents), les taux ont été plus élevés chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour que chez les patients sous placebo.

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

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

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

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

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'ETE<sup>v</sup>, 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'ETE<sup>v</sup> 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 hazard ratios ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récurrences d'ETE<sup>v</sup> 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'AUC 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'AUC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. Les comprimés de Xarelto 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 4.2).

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

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

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la  $C_{max}$  a été rapportée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle.

L'exposition est d'avantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

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

Étant donné le profil pharmacocinétique prévisible de rivaroxaban 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 1/3 restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.

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

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

## Populations particulières

### *Sexe*

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

### *Personnes âgées*

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

### *Poids*

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

### *Différences inter-ethniques*

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises en ce qui concerne les 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 (AUC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.

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

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

## Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) à la dose de 20 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90 %) 2 à 4



h et environ 24 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) était respectivement de 215 µg/l (22 - 535) et 32 µg/l (6 - 239).

#### Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

#### Population pédiatrique

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

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

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

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

#### Pelliculage :

Macrogol 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**

Pas de précautions particulières de conservation.

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

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

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium pour délivrance à l'unité ; conditionnements multiples contenant 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés ou dans des flacons en HDPE de 100 comprimés pelliculés avec bouchon à vis en PP.

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium dans un étui portefeuille contenant 42 comprimés pelliculés de Xarelto 15 mg et 7 comprimés pelliculés de Xarelto 20 mg (kit d'initiation de traitement).

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/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/040.

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

Date de première autorisation : 30 septembre 2008

Date de dernier renouvellement : 22 mai 2013

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

{MM/AAAA}

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

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 20 mg comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

### Excipient à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

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

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

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

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

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

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

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

	Posologie	Dose quotidienne maximale
Jours 1-21	2 prises par jour de 15 mg	30 mg
Jour 22 et suivants	1 seule prise par jour de 20 mg	20 mg

Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible (voir rubrique 6.5).

La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique.

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

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), 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).

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

- Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2).
- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.  
Ensuite, 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).

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

#### *Poids*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

#### *Sexe*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

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

#### *Patients bénéficiant d'une cardioversion*

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

Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion.

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

Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y<sub>12</sub> 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

Voie orale.

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

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

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

### **4.3 Contre-indications**

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

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

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

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

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

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

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

### Risque hémorragique

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

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) 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, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8). Toute chute inexplicquée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.

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

### Insuffisance rénale

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

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

### Interaction avec d'autres médicaments

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

Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique et les anti-agrégants plaquettaires. 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 avec 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 de confirmer que Xarelto 20 mg (15 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère) permet 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'AVC/AIT.

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

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

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

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

Afin de réduire le risque potentiel de saignement associé à l'administration concomitante du rivaroxaban et d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire, 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. 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'est-à-dire, chez les patients jeunes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (voir rubrique 5.2).

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

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

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

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

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

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

### Personnes âgées

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



### Réactions cutanées

Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique, 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 en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la  $C_{max}$  moyenne du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente.

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

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'AUC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente (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 rubrique 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).

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

### Autres traitements concomitants

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

### Effets sur les analyses de laboratoire

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

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

### Grossesse

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

### Allaitement

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

### Fertilité

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

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

Xarelto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et 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 onze études de phase III incluant 32 625 patients exposés au rivaroxaban (voir le tableau 1).

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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne maximale	Durée maximale du traitement
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë	3 997	10 mg	39 jours
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences	4 556	Jours 1–21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 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 évènements athérotrombotiques suite à un SCA	10 225	5 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 (voir rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ( $\geq 4\%$ ) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %).

Au total, des évènements indésirables sous traitement ont été rapportés chez environ 67 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des évènements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1 % des patients, respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patients-années.

### Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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

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

très rare ( $< 1/10000$ )

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

**Tableau 2 : Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients dans les études de phase III**

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire) <sup>A</sup>		
<b>Affections du système immunitaire</b>			
	Réaction allergique, dermatite allergique		
<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			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation <sup>A</sup> , diarrhée, vomissements <sup>A</sup>	Sécheresse buccale		
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
	Anomalie de la fonction hépatique	Ictère	
<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		
<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)	Oedème localisé <sup>A</sup>	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Investigations</b>			
Élévation des transaminases	Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines <sup>A</sup> , élévation de la LDH <sup>A</sup> , de la lipase <sup>A</sup> , de l'amylase <sup>A</sup> , des $\gamma$ -GT <sup>A</sup>	Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT)	
<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 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)

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

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

#### 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 (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) 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, 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 Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

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

#### Observations post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée.

Affections du système immunitaire : angioedème et oedème allergique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ )).

Affections hépatobiliaires : cholestase, hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été rares ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$ )).

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ )).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été estimés comme étant très rares ( $<1/10\ 000$ )).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

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

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

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

#### Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban devra être différée ou le traitement devra être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge devra 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 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). 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 : 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 (Rapport International Normalisé) 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 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 rubriques 5.2).

### Efficacité et sécurité cliniques

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

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

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

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

Xarelto a été non-inférieur à la warfarine concernant 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 (1,7 % 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 évènement 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 décrits dans le tableau 3.

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 pour l'INR dans l'intervalle thérapeutique : 2,0-3,0), en quartiles de taille égale (p d'interaction =0,74). Concernant les centres du quartile le plus élevé, le hazard ratio du rivaroxaban versus warfarine était de 0,74 (IC à 95 %, 0,49 à 1,12).

Les taux d'incidence des évènements constituant le critère principal de tolérance du médicament (évènements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents) ont été similaires dans les deux groupes de traitement (voir le tableau 4).

**Tableau 3: 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 atteint 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 évènements (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 évènements (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 4 : 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 <i>p</i>
Évènements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Évènements 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 AVC, accident ischémique transitoire, embolie systémique hors SNC, IDM et décès cardiovasculaire) est survenu chez 5 patients (0,5 %) dans le groupe rivaroxaban (n = 978) et chez 5 patients (1,0 %) dans le groupe AVK (n = 492 ; RR 0,50 ; IC à 95 % 0,15-1,73 ; population en intention de traiter modifiée). Le critère principal d'évaluation de la tolérance (saignement majeur) est survenu chez 6 patients (0,6 %) et 4 patients (0,8 %) dans le groupe rivaroxaban (n = 988) et le groupe AVK (n = 499), respectivement (RR 0,76 ; IC à 95 % 0,21-2,67 ; population d'évaluation de la tolérance). Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une tolérance comparables entre le groupe rivaroxaban et le groupe AVK dans le cadre de la cardioversion.

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

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

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

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

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

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et EP et pour la prévention des récurrences.

Plus de 9 400 patients ont été évalués dans le cadre de trois études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE et Einstein Extension) et une analyse poolée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été conduite. La durée de traitement globale combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

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

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

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

Pour le traitement initial de l'embolie pulmonaire 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 ( $\geq 2,0$ ). Le traitement a ensuite été poursuivi avec un anti-vitamine K dont la dose a été ajustée de façon à maintenir les valeurs du TQ/INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0.

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

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

Lors de l'étude Einstein DVT (voir le tableau 5), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p < 0,0001$  [test de non-infériorité] ; hazard ratio : 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 hazard ratio 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 pour l'INR dans l'intervalle thérapeutique : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP ( $p$  d'interaction=0,932). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le hazard ratio du rivaroxaban versus warfarine était de 0,69 (IC à 95 % : 0,35 - 1,35).

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

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

Population de l'étude	3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 1 731	Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 1 718

Récidive d'ETEV* symptomatique	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1 %)	0
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

- a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour
- b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul  
\*  $p < 0,0001$  (non-infériorité avec un hazard ratio prédéfini de 2,0) ; hazard ratio : 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (supériorité)

Lors de l'étude Einstein PE (voir le tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p = 0,0026$  (test de non-infériorité) ; hazard ratio : 1,123 [0,749 - 1,684]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un hazard ratio 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 pour l'INR dans l'intervalle thérapeutique : 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 hazard ratio du rivaroxaban versus warfarine était de 0,642 (IC à 95 % : 0,277 - 1,484).

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

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

Population de l'étude	4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 2 419	Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 2 413
Récidive d'ETEV* 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 7).

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

Population de l'étude	8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Énoxaparine/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
Récidive d'ETE <sup>V</sup> * 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 hazard ratio de 0,771 (IC à 95 % : 0,614 – 0,967) ;

valeur nominale de  $p = 0,0244$ .

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

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

Population de l'étude	1 197 patients, poursuite du traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux	
Posologie et durée du traitement	Xarelto <sup>a)</sup> 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
Récurrence d'ETE <sup>*</sup> symptomatique	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Récurrence sous forme d'EP symptomatique	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Récurrence 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)

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

#### Population pédiatrique

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



## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

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

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

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

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

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

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la  $C_{\max}$  a été rapportée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle.

L'exposition est d'autant plus 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 le profil pharmacocinétique prévisible de rivaroxaban 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  $V_{\text{éq}}$  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 1/3 restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.

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

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

## Populations particulières

### *Sexe*

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

### *Personnes âgées*

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

### *Poids*

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

### *Différences inter-ethniques*

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises en ce qui concerne les 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 (AUC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6.

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

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

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

### Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) à 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 de dose) était respectivement de 215 µg/l (22 - 535) et 32 µg/l (6 - 239).

### Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

### Population pédiatrique

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Lactose monohydraté  
Hypromellose  
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**

Pas de précautions particulières de conservation.

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

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

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium pour délivrance à l'unité ; conditionnements multiples contenant 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés ou dans des flacons en HDPE de 100 comprimés pelliculés avec bouchon à vis en PP.

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium dans un étui portefeuille contenant 42 comprimés pelliculés de Xarelto 15 mg et 7 comprimés pelliculés de Xarelto 20 mg (kit d'initiation de traitement).

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/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/040.

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

Date de première autorisation : 30 septembre 2008

Date de dernier renouvellement : 22 mai 2013

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

{MM/AAAA}

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

## Kit d'initiation de traitement

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

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé

Xarelto 20 mg comprimé pelliculé

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 15 mg de rivaroxaban.

Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 20 mg de rivaroxaban.

#### Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

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

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

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

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

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

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

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

	Posologie	Dose quotidienne maximale
Jours 1 - 21	2 prises par jour de 15 mg	30 mg
Jour 22 et suivants	1 seule prise par jour de 20 mg	20 mg

Le kit d'initiation de 4 semaines de traitement par Xarelto est destiné aux patients pour lesquels un changement de dose de 15 mg deux fois par jour à 20 mg une fois par jour est prévu à partir du Jour 22 (voir rubrique 6.5).

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère pour lesquels il a été décidé d'administrer 15 mg en une seule prise par jour à partir du Jour 22, d'autres présentations contenant uniquement des comprimés de 15 mg sont disponibles (voir les instructions de posologie ci-dessous, en section 'Populations particulières').

La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique.

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

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

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

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

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

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

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

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

#### *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto*

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

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

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

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

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

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

- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.  
Ensuite, 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).

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

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

### *Poids*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

### *Sexe*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

### *Population pédiatrique*

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

## Mode d'administration

Voie orale.

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

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

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

### 4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

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

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

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

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

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

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

#### Risque hémorragique

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

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) 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, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

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

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

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

#### Insuffisance rénale

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



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

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

#### Interaction avec d'autres médicaments

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

Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique et les anti-agrégants plaquettaires. 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 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 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 ou 20 mg dans ces situations.

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

Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péridural, il doit s'écouler au moins 2 fois la demi-vie du produit, c'est-à-dire, chez les patients jeunes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (voir rubrique 5.2). Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.

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

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

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto 15 mg/Xarelto 20 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'appréciation 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 Epidermique Toxique, 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 en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la  $C_{max}$  moyenne du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente.

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

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. (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).

#### 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  $C_{min}$  du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minime par le rivaroxaban pendant cette période.

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

#### Inducteurs du CYP3A4

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

#### Autres traitements concomitants

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

#### Effets sur les analyses de laboratoire

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

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

#### Grossesse

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

#### Allaitement

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

#### Fertilité

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

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

Xarelto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et 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 onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (voir le tableau 1).

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

<b>Indication</b>	<b>Nombre de patients*</b>	<b>Dose quotidienne maximale</b>	<b>Durée maximale du traitement</b>
Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë	3 997	10 mg	39 jours
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences	4 556	Jours 1–21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg	21 mois
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérotrombotiques suite à un 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 (voir rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ( $\geq 4\%$ ) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %).

Au total, des événements indésirables sous traitement ont été rapportés chez environ 67 % 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 22 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1 % des patients, respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patients-années.

### Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

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

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

très rare ( $< 1/10000$ )

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

**Tableau 2 : Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients dans les études de phase III**

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire) <sup>A</sup>		
<b>Affections du système immunitaire</b>			
	Réaction allergique, dermatite allergique		
<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			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<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>			
	Anomalie de la fonction hépatique	Ictère	
<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		
<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)	Oedème localisé <sup>A</sup>	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Investigations</b>			
Élévation des transaminases	Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines <sup>A</sup> , élévation de la LDH <sup>A</sup> , de la lipase <sup>A</sup> , de l'amylase <sup>A</sup> , des $\gamma$ -GT <sup>A</sup>	Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT)	
<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 événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)

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

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

#### 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 (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) 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, 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 Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

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

#### Observations post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée.

Affections du système immunitaire : angioedème et oedème allergique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ )).

Affections hépatobiliaires : cholestase, hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été rares ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$ )).



Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ )).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été estimés comme étant très rares ( $< 1/10\ 000$ )).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

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

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

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

#### Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban devra être différée ou le traitement devra être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge devra 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 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). 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 : 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 (Rapport International Normalisé) 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 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 rubriques 5.2).

### Efficacité et sécurité cliniques

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

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récurrences.

Plus de 9 400 patients ont été évalués dans le cadre de trois études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE et Einstein Extension) et une analyse poolée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été conduite. La durée de traitement globale combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

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

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

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

Pour le traitement initial de l'embolie pulmonaire 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 ( $\geq 2,0$ ). Le traitement a ensuite été poursuivi avec un anti-vitamine K dont la dose a été ajustée de façon à maintenir les valeurs du TQ/INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0.

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

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

Lors de l'étude Einstein DVT (voir le tableau 3), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p < 0,0001$  [test de non-infériorité] ; hazard ratio : 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 hazard ratio 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 pour l'INR dans l'intervalle thérapeutique : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP ( $p$  d'interaction=0,932). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le hazard ratio 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 3 : 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
Récidive d'ETEV* symptomatique	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1 %)	0
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul  
\*  $p < 0,0001$  (non-infériorité avec un hazard ratio prédéfini de 2,0) ; hazard ratio : 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (supériorité)

Lors de l'étude Einstein PE (voir le tableau 4), 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) ; hazard ratio : 1,123 [0,749 - 1,684]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un hazard ratio 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 pour l'INR dans l'intervalle thérapeutique : 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 hazard ratio du rivaroxaban versus warfarine était de 0,642 (IC à 95 % : 0,277 - 1,484).

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

**Tableau 4 : 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'ETE <sup>V*</sup> symptomatique	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	23 (1 %)	20 (0,8 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
EP et TVP symptomatiques	0	2 (< 0,1 %)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Evènements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Évènements 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 5).

**Tableau 5 : 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'ETE <sup>V*</sup> 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 %)
Évènements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Évènements 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 hazard ratio de 0,771 (IC à 95 % : 0,614 – 0,967) ; valeur nominale de  $p = 0,0244$ .

Dans l'étude Einstein Extension (voir le tableau 6), 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 6 : 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'ETE <sup>v</sup> * 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)

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'ETE<sup>v</sup>, 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'ETE<sup>v</sup> 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 hazard ratios ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement standard pour les événements hémorragiques majeurs, les récurrences d'ETE<sup>v</sup> 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'AUC 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'AUC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. Les comprimés de Xarelto 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 4.2).

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

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

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la  $C_{max}$  a été rapportée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle.

L'exposition est d'avantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

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

Étant donné le profil pharmacocinétique prévisible de rivaroxaban 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 1/3 restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.

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

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

### Populations particulières

#### *Sexe*

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

#### *Personnes âgées*

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



### *Poids*

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

### *Différences inter-ethniques*

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises en ce qui concerne les 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 (AUC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.

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

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

### Données pharmacocinétiques chez les patients

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

### Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCA, Heptest) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 5 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle  $E_{max}$ . En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif

Néoplastine est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est approximativement de 3 à 4 s/(100 µg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

#### Population pédiatrique

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

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

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

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

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

#### Pelliculage :

Macrogol 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**

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Kit d'initiation de traitement pour les 4 premières semaines de traitement:

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium dans un étui portefeuille contenant 49 comprimés pelliculés:

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

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

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**

EU/1/08/472/040.

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

Date de première autorisation : 30 septembre 2008

Date de dernier renouvellement : 22 mai 2013

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

{MM/AAAA}

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités et interventions requises de pharmacovigilance décrites dans le PGR autorisé et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence Européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

### **• Mesures additionnelles de réduction des risques**

Le titulaire de l'AMM doit fournir un matériel d'éducation, destiné à tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser Xarelto. L'objectif de ce matériel d'éducation est de sensibiliser au risque potentiel de saignement au cours du traitement par Xarelto et de fournir des recommandations sur la prise en charge de ce risque.

Le matériel d'éducation à destination des médecins doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le guide de prescription
- La carte de surveillance du patient (voir texte en Annexe III)

Le titulaire de l'AMM doit valider avec l'autorité nationale compétente de chaque état membre le contenu et le format du guide de prescription, ainsi qu'un plan de communication avant la distribution de ce matériel sur son territoire.

Le guide de prescription doit contenir les messages clés de tolérance suivants :

- Description des populations potentiellement à haut risque de saignement
- Recommandations pour la diminution des doses chez les populations à risque
- Recommandations en cas de relais du traitement de/par Xarelto
- Nécessité de prendre les comprimés à 15 et 20 mg au cours des repas
- Prise en charge des surdosages
- Utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation
- Que tous les patients doivent être avertis :
  - Des signes et symptômes de saignements et à quel moment consulter un professionnel de santé
  - De l'importance de l'observance au traitement
  - De la nécessité de prendre les comprimés à 15 et 20 mg au cours des repas
  - De la nécessité de garder avec soi en permanence la Carte de Surveillance du Patient fournie dans chaque boîte
  - De la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par Xarelto avant de subir toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également fournir une Carte de Surveillance du Patient dans chaque boîte de médicament, dont le texte est présenté dans l'Annexe III.

- Obligation de mise en place des mesures post-autorisation

Le titulaire de l'AMM doit mettre en place, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Programme d'études post-autorisation évaluant la tolérance du rivaroxaban dans la prévention secondaire du syndrome coronarien aigu en dehors du cadre des essais cliniques, concernant spécifiquement la fréquence, la sévérité, la gestion et la conséquence des événements hémorragiques dans la population générale et particulièrement chez les patients présentant un risque hémorragique élevé.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Transmission des rapports d'analyse intermédiaires tous les ans à partir de Q4 2015 jusqu'à la fin du programme d'études.</li><li>• Transmission du rapport de synthèse intermédiaire cumulé pour Q4 2017</li><li>• Soumission du rapport final d'étude pour Q4 2020</li></ul>

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE DES COMPRIMES DE 2,5 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
20 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
168 comprimés pelliculés  
196 comprimés pelliculés  
10 x 1 comprimé pelliculé  
100 x 1 comprimé pelliculé  
30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION****10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

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

EU/1/08/472/025	14 comprimés pelliculés	sous plaquette thermoformée	(PP/Aluminium)
EU/1/08/472/026	28 comprimés pelliculés	sous plaquette thermoformée	(PP/Aluminium)
EU/1/08/472/027	56 comprimés pelliculés	sous plaquette thermoformée	(PP/Aluminium)
EU/1/08/472/028	60 comprimés pelliculés	sous plaquette thermoformée	(PP/Aluminium)
EU/1/08/472/029	98 comprimés pelliculés	sous plaquette thermoformée	(PP/Aluminium)
EU/1/08/472/030	168 comprimés pelliculés	sous plaquette thermoformée	(PP/Aluminium)
EU/1/08/472/031	196 comprimés pelliculés	sous plaquette thermoformée	(PP/Aluminium)
EU/1/08/472/032	10 x 1 comprimé pelliculé	sous plaquette thermoformée	(PP/Aluminium)
EU/1/08/472/033	100 x 1 comprimé pelliculé	sous plaquette thermoformée	(PP/Aluminium)
EU/1/08/472/035	30 comprimés pelliculés	sous plaquette thermoformée	(PP/Aluminium)
EU/1/08/472/041	20 comprimés pelliculés	sous plaquette thermoformée	(PP/Aluminium)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 2,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 2,5 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

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

EU/1/08/472/034 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium )  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

Xarelto 2,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 2,5 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimé pelliculé.  
Les boîtes issues du conditionnement multiple ne peuvent être vendues séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

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

EU/1/08/472/034 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium )  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 2,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES  
OU LES FILMS THERMOUSOUEDES  
PLAQUETTE THERMOFORMEE POUR DELIVRANCE A L'UNITE (10 X 1 COMPRIME) POUR  
LE COMPRIME DE 2,5 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**



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

**PLAQUETTE THERMOFORMEE DE 10 COMPRIMES POUR LE 2,5 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

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

**PLAQUETTE THERMOFORMEE DE 14 COMPRIMES POUR LE 2,5 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 2,5 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lun.  
Mar.  
Mer.  
Jeu.  
Ven.  
Sam.  
Dim.

*Soleil (symbole)*

*Lune (symbole)*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE DES COMPRIMES DE 10 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

5 comprimés pelliculés  
10 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
10 x 1 comprimé pelliculé  
100 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

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

EU/1/08/472/001	5 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)
EU/1/08/472/002	10 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)
EU/1/08/472/003	30 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)
EU/1/08/472/004	100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)
EU/1/08/472/005	5 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)
EU/1/08/472/006	10 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)
EU/1/08/472/007	30 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)
EU/1/08/472/008	100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)
EU/1/08/472/009	10 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)
EU/1/08/472/010	10 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 10 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

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

EU/1/08/472/022 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 10 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimé pelliculé.  
Les boîtes issues du conditionnement multiple ne peuvent être vendues séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

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

EU/1/08/472/022 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.



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

**PLAQUETTE THERMOFORMEE POUR LES COMPRIMES DE 10 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR EMBALLAGE UNITAIRE POUR LE COMPRIME DE 15 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
42 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
10 x 1 comprimé pelliculé  
100 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/011 14 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/012 28 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/013 42 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/014 98 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/015 10 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/016 100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/038 10 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 15  
mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 15 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/023 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 15 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 15 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimé pelliculé.  
Les boîtes issues du conditionnement multiple ne peuvent être vendues séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

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

EU/1/08/472/023 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 15 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet..

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

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

**PLAQUETTE THERMOFORMEE POUR DELIVRANCE A L'UNITE (10 X 1 COMPRIME)  
POUR LE COMPRIME DE 15 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**



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

**PLAQUETTE THERMOFORMEE DE 14 COMPRIMES POUR LE 15 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lun.  
Mar.  
Mer.  
Jeu.  
Ven.  
Sam.  
Dim.

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

**PLAQUETTE THERMOFORMEE DE 10 COMPRIMES POUR LE 15 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

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

**BOITE EXTERIEURE ET ETIQUETAGE POUR LE FLACON HDPE POUR LES COMPRIMES  
DE 15 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON  
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

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

EU/1/08/472/036 100 comprimés pelliculés (Flacon HDPE)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale (applicable uniquement pour l'étiquetage du flacon, non applicable pour l'emballage extérieur)

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 15 mg (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon).

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)  
SN: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)  
NN: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR EMBALLAGE UNITAIRE POUR LES COMPRIMES DE 20 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
10 x 1 comprimé pelliculé  
100 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/017 14 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/018 28 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/019 98 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/020 10 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/021 100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/039 10 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX) POUR LES COMPRIMES DE 20 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/024 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium)  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX) POUR LE COMPRIME DE 20 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimé pelliculé.  
Les boîtes issues du conditionnement multiple ne peuvent être vendues séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

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

EU/1/08/472/024 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium  
(conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

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

**PLAQUETTE THERMOFORMEE POUR DELIVRANCE A L'UNITE (10 X 1 COMPRIME)  
POUR LE COMPRIME DE 20 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

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

**Plaquette thermoformée de 14 comprimés pour le 20 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lun.  
Mar.  
Mer.  
Jeu.  
Ven.  
Sam.  
Dim.

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

**PLAQUETTE THERMOFORMEE DE 10 COMPRIMES POUR LE 20 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

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

**BOITE EXTERIEURE ET ETIQUETAGE POUR LE FLACON HDPE POUR LES COMPRIMES  
DE 20 MG**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 20 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON  
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

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

EU/1/08/472/037      100 comprimés pelliculés      (Flacon HDPE)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale (applicable uniquement pour l'étiquetage du flacon, non applicable pour l'emballage extérieur)

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 20 mg (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon).

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)  
SN: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)  
NN: (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE DU KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT (42 COMPRIMES PELLICULES DE 15 MG ET 7 COMPRIMES PELLICULES DE 20 MG) (INCLUANT LA BLUE BOX)**

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
comprimés pelliculés  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé rouge pour les semaines 1, 2 et 3 contient 15 mg de rivaroxaban.  
Chaque comprimé pelliculé brun-rouge pour la semaine 4 contient 20 mg de rivaroxaban.

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Chaque kit de 49 comprimés pelliculés contient :  
42 comprimés pelliculés de 15 mg de rivaroxaban  
7 comprimés pelliculés de 20 mg de rivaroxaban

### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

Kit d'initiation de traitement

Ce kit d'initiation de traitement est uniquement destiné aux 4 premières semaines de traitement.

**POSOLOGIE :**

Jour 1 à 21: Un comprimé de 15 mg deux fois par jour (un comprimé de 15 mg le matin et un le soir) pendant les repas.

A partir du Jour 22: Un comprimé de 20 mg une fois par jour (pris à heure fixe chaque jour) pendant les repas.

Jour 1 à 21: 15 mg 1 comprimé deux fois par jour (un comprimé de 15 mg le matin et un le soir) pendant les repas.

A partir du Jour 22: 20 mg 1 comprimé une fois par jour (pris à heure fixe chaque jour) pendant les repas.



**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

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

EU/1/08/472/040 42 comprimés pelliculés de rivaroxaban 15 mg et  
7 comprimés pelliculés de rivaroxaban 20 mg  
(kit d'initiation de traitement)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI PORTEFEUILLE DU KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT (42 COMPRIMES PELLICULES DE 15 MG ET 7 COMPRIMES PELLICULES DE 20 MG) (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
comprimés pelliculés  
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé rouge pour les semaines 1, 2 et 3 contient 15 mg de rivaroxaban.  
Chaque comprimé pelliculé brun-rouge pour la semaine 4 contient 20 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Chaque kit de 49 comprimés pelliculés contient :  
42 comprimés pelliculés de 15 mg de rivaroxaban  
7 comprimés pelliculés de 20 mg de rivaroxaban

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

Kit d'initiation de traitement

Ce kit d'initiation de traitement est uniquement destiné aux 4 premières semaines de traitement.

Jour 1 à 21: 15 mg 1 comprimé deux fois par jour (un comprimé de 15 mg le matin et un le soir) pendant les repas.

A partir du Jour 22: 20 mg 1 comprimé une fois par jour (pris à heure fixe chaque jour) pendant les repas.

**POSOLOGIE et SCHEMA POSOLOGIQUE:**

Jour 1 à 21: Un comprimé de 15 mg deux fois par jour (un comprimé de 15 mg le matin et un le soir).

A partir du Jour 22: Un comprimé de 20 mg une fois par jour (pris à heure fixe chaque jour).

Initiation du traitement	Xarelto 15 mg deux fois par jour	3 premières semaines	
Poursuite du traitement	Xarelto 20 mg une fois par jour	A partir de la semaine 4	Consultez votre médecin pour déterminer la suite de votre traitement.

A prendre pendant les repas.

Xarelto 15 mg  
Initiation du traitement  
15 mg  
Deux fois par jour  
Date de début  
Semaine 1, semaine 2, semaine 3  
Jour 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

*symbole soleil*  
*symbole lune*

Changement de dose  
Xarelto 20 mg  
20 mg  
Une fois par jour  
Pris à heure fixe chaque jour  
Date du changement de dose  
Semaine 4  
JOUR 22 JOUR 23 JOUR 24 JOUR 25 JOUR 26 JOUR 27 JOUR 28

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

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

EU/1/08/472/040 42 comprimés pelliculés de rivaroxaban 15 mg et  
7 comprimés pelliculés de rivaroxaban 20 mg  
(kit d'initiation de traitement)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure le Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

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

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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 15 mg comprimé  
Xarelto 20 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

## CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

Carte de Surveillance du Patient

Bayer (logo)

Xarelto 2,5 mg

Xarelto 15 mg

Xarelto 20 mg

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

**Je suis sous traitement anticoagulant par Xarelto (rivaroxaban).**

Nom :

Adresse :

Date de naissance :

Poids :

Autres médicaments/Pathologies :

**En cas d'urgence, veuillez prévenir :**

Nom du médecin :

Téléphone du médecin :

Cachet du médecin :

**Veuillez aussi prévenir :**

Nom :

Téléphone :

Lien avec le patient :

**Information à destination des professionnels de santé :**

- ❖ Les valeurs de l'INR ne doivent pas être utilisées car elles ne représentent pas une valeur fiable de la mesure de l'activité anticoagulante de Xarelto.

**Que faut-il savoir sur Xarelto ?**

- ❖ Xarelto fluidifie le sang, ce qui vous protège de la formation de caillots sanguins dangereux pour la santé.
- ❖ Xarelto doit être pris exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. N'oubliez jamais de prendre votre traitement afin d'assurer une protection optimale contre les caillots sanguins.
- ❖ Vous ne devez jamais arrêter de prendre Xarelto sans en parler d'abord à votre médecin, car le risque de formation de caillots sanguins peut être augmenté.
- ❖ Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, avant de prendre Xarelto.
- ❖ Informez votre médecin que vous êtes traité par Xarelto avant toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

**Quand dois-je demander conseil à mon médecin ou à mon pharmacien ?**

Lors de la prise d'un médicament fluidifiant le sang comme Xarelto, il est important de connaître les éventuels effets indésirables. Les saignements sont l'effet indésirable le plus fréquent. Si vous présentez un

risque de saignement inhabituel, ne commencez pas à prendre Xarelto sans en avoir parlé d'abord avec votre médecin. Prévenez immédiatement votre professionnel de santé si vous présentez des signes ou des symptômes de saignements tels que :

- ❖ douleurs
- ❖ gonflement ou sensations d'inconfort
- ❖ maux de tête, sensations vertigineuses ou faiblesse
- ❖ ecchymoses/bleus inhabituel(le)s, saignements du nez, saignements des gencives, ou saignement d'une plaie difficile à stopper
- ❖ menstruations (règles) ou saignements vaginaux plus abondants que d'ordinaire
- ❖ sang dans les urines pouvant les colorer en rose ou marron, selles rouges ou noires
- ❖ si vous crachez du sang, ou vomissez du sang ou des substances ressemblant à du marc de café

### **Comment dois-je prendre Xarelto ?**

- ❖ Pour garantir une protection optimale, Xarelto
  - 2,5 mg peut être pris au cours ou en dehors des repas,
  - 15 mg doit être pris au cours des repas,
  - 20 mg doit être pris au cours des repas.



**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé rivaroxaban

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto
3. Comment prendre Xarelto
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xarelto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé**

Xarelto vous a été prescrit parce qu'un syndrome coronarien aigu vous a été diagnostiqué (un ensemble de maladies incluant crise cardiaque et angor instable, correspondant à un type de douleur thoracique sévère) et parce que votre prise de sang a montré une augmentation des enzymes cardiaques.

Chez l'adulte, Xarelto réduit le risque de connaître à nouveau une crise cardiaque ou de décéder des suites d'une maladie liée au cœur ou aux vaisseaux sanguins.

Xarelto contient une substance active appelée rivaroxaban et appartient à une classe de médicaments appelés antithrombotiques. Il agit en bloquant un facteur de la coagulation sanguine (le facteur Xa), réduisant ainsi la tendance du sang à former des caillots.

Xarelto vous sera prescrit avec un autre médicament. Ainsi, votre médecin vous demandera également de prendre :

- de l'acide acétylsalicylique (également appelé aspirine) ou
- de l'acide acétylsalicylique plus du clopidogrel ou de la ticlopidine.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto

### Ne prenez jamais Xarelto

- si vous êtes allergique au rivaroxaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6 de cette notice)
- si vous êtes sujet à des saignements excessifs
- si vous avez une maladie ou une prédisposition au niveau d'un organe qui augmente les risques de saignements importants (par exemple un ulcère de l'estomac, une blessure ou un saignement dans le cerveau, une intervention chirurgicale récente du cerveau ou des yeux)
- si vous prenez déjà des médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), sauf lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte
- si vous avez un syndrome coronarien aigu et que vous avez déjà eu un saignement ou un caillot sanguin dans le cerveau (accident vasculaire cérébral, AVC)
- si vous présentez une maladie du foie augmentant les risques de saignement
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

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

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Xarelto.

À part l'aspirine et le clopidogrel/la ticlopidine, Xarelto ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang, tels que le prasugrel ou le ticagrelor.

### Faites attention avec Xarelto

- si vous présentez un risque accru de saignement, ce qui pourrait être le cas dans les situations suivantes :
  - insuffisance rénale sévère, car l'état de votre fonction rénale peut avoir une influence sur la quantité de médicament pouvant agir dans votre corps
  - si vous prenez d'autres médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte (voir rubrique « Autres médicaments et Xarelto »)
  - troubles hémorragiques
  - pression artérielle très élevée, non contrôlée par un traitement médicamenteux
  - maladie de l'estomac ou de l'intestin susceptible d'entraîner un saignement, par ex. inflammation des intestins ou de l'estomac, ou inflammation de l'œsophage par ex. due à un reflux gastro-œsophagien (remontées acides de l'estomac vers l'œsophage)
  - anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
  - maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie) ou antécédents de saignement dans les poumons
  - âge supérieur à 75 ans
  - poids de 60 kg ou moins

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par ce médicament et s'il est nécessaire de vous surveiller étroitement.

### Si vous devez bénéficier d'une intervention chirurgicale :

- il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'opération.
- Si l'intervention chirurgicale implique l'utilisation d'un cathéter ou une injection dans votre colonne vertébrale (pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou pour l'injection d'un calmant, par ex.) :
  - il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'injection ou le retrait du cathéter
  - prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes au niveau des intestins ou de la vessie après la fin de l'anesthésie car des soins urgents sont nécessaires.

### Enfants et adolescents

L'utilisation de Xarelto **n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans**. Les informations disponibles concernant son utilisation chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas suffisantes.

### Autres médicaments et Xarelto

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

#### - Si vous prenez :

- certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau
- certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.)
- d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, par ex.)
- des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.)
- de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque.

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

Si votre médecin pense que vous présentez un risque élevé de développer un ulcère de l'estomac ou de l'intestin, il peut également vous prescrire un traitement préventif contre les ulcères.

#### - Si vous prenez :

- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)
- du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour la dépression
- de la rifampicine, un antibiotique

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

### Grossesse et allaitement

Ne prenez pas de Xarelto si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Xarelto. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin qui décidera de la conduite à tenir.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xarelto peut être à l'origine de sensations vertigineuses (effet indésirable fréquent) ou d'évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4, « Effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machine si vous êtes sujets à ces symptômes.

### Xarelto contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## 3. Comment prendre Xarelto

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

### Quelle quantité prendre

La dose recommandée est d'un comprimé de 2,5 mg deux fois par jour. Prenez Xarelto à peu près à heure fixe chaque jour (par exemple, un comprimé le matin et un le soir). Ce médicament peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, discutez avec votre médecin des autres moyens de prendre Xarelto. Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant la prise.

Si nécessaire, votre médecin pourra aussi vous donner le comprimé de Xarelto écrasé en utilisant une sonde gastrique.

Xarelto vous sera prescrit avec un autre médicament. Ainsi, votre médecin vous demandera également de prendre :

- de l'acide acétylsalicylique (également appelé aspirine) ou
- de l'acide acétylsalicylique plus du clopidogrel ou de la ticlopidine.

Votre médecin vous indiquera quelle dose de ces médicaments vous devez prendre (habituellement entre 75 et 100 mg d'acide acétylsalicylique par jour ou une dose quotidienne de 75 à 100 mg d'acide acétylsalicylique plus une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou une dose quotidienne standard de ticlopidine).

#### **À quel moment commencer Xarelto**

Le traitement par Xarelto devra être débuté dès que possible après la stabilisation du syndrome coronarien aigu, au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le traitement anticoagulant parentéral (via injection) aurait normalement été arrêté.

Votre médecin décidera de la durée de votre traitement.

#### **Si vous avez pris plus de Xarelto que vous n'auriez dû**

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

#### **Si vous oubliez de prendre Xarelto**

Ne prenez pas de double dose pour compenser une dose oubliée. Si vous avez oublié une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

#### **Si vous arrêtez de prendre Xarelto**

Prenez Xarelto avec régularité et aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

N'arrêtez pas de prendre Xarelto sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin. Si vous arrêtez de prendre ce médicament, vous pourriez être exposé(e) à un plus fort risque de nouvelle crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral ou de décès des suites d'une maladie liée à votre cœur ou à vos vaisseaux sanguins.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables éventuels**

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

Comme les autres médicaments du même type (les antithrombotiques), Xarelto peut provoquer des saignements pouvant éventuellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être apparents.

#### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'un saignement :**

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

- saignement abondant ou prolongé,
- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexplicable, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine, qui peuvent être les signes d'un saignement.

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

**Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'une réaction cutanée sévère :**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique). La fréquence de cet effet indésirable est très rare (moins d'une personne sur 10 000).

**Liste globale des effets indésirables éventuels :**

**Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- saignement dans l'estomac ou l'intestin, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (*règles*) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- saignement suite à une intervention chirurgicale
- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- fièvre
- diminution du nombre de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (fatigue, faiblesse), mal de tête, sensations vertigineuses,
- éruption cutanée, démangeaisons
- altération du fonctionnement des reins (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

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

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne
- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- évanouissement
- malaise général
- bouche sèche
- accélération des battements cardiaques
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- urticaire
- altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang

**Rare** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- saignement dans un muscle
- gonflement localisé
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- accumulation de sang (hématome) dans l'aîne en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

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

- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une modification de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à un saignement)

- insuffisance rénale suite à un saignement sévère

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis l'autorisation du médicament :

- oedème de Quincke et oedème allergique (gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge).
- cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie).
- thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules permettant au sang de coaguler).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Xarelto**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Xarelto**

- La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient 2,5 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont :  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium.  
Pelliculage du comprimé : macrogol 3350, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172).

### **Comment se présente Xarelto et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Xarelto 2,5 mg sont ronds, de couleur jaune clair, biconvexes, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre « 2,5 » et un triangle.

Ils sont fournis dans des plaquettes thermoformées par boîtes de 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 ou 196 comprimés pelliculés, ou dans des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé ou dans un conditionnement multiple comprenant 10 boîtes contenant chacune 10 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**Fabricant**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italie



Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

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

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o  
**Tel : + 385-(0)1-6599 900**

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

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

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

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

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}..**

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

## Notice : Information de l'utilisateur

### Xarelto 10 mg comprimé pelliculé rivaroxaban

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto
3. Comment prendre Xarelto
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xarelto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé**

Xarelto contient une substance active appelée rivaroxaban et est utilisé chez l'adulte pour prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines suite à une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou. Votre médecin vous a prescrit ce médicament parce que, suite à une opération, le risque de formation de caillots sanguins est plus élevé.

Xarelto appartient à une classe de médicaments appelés antithrombotiques. Il agit en bloquant un facteur de la coagulation sanguine (le facteur Xa), réduisant ainsi la tendance du sang à former des caillots.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto**

##### **Ne prenez jamais Xarelto**

- si vous êtes allergique au rivaroxaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes sujet à des saignements excessifs
- si vous avez une maladie ou une prédisposition au niveau d'un organe qui augmente les risques de saignements importants (par exemple un ulcère de l'estomac, une blessure ou un saignement dans le cerveau, une intervention chirurgicale récente du cerveau ou des yeux)
- si vous prenez d'autres médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), sauf lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte
- si vous présentez une maladie du foie augmentant les risques de saignement
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

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

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Xarelto.

### **Faites attention avec Xarelto**

- si vous présentez un risque accru de saignement, ce qui pourrait être le cas dans les situations suivantes :
  - insuffisance rénale modérée ou sévère, car l'état de votre fonction rénale peut avoir une influence sur la quantité de médicament pouvant agir dans votre corps
  - si vous prenez d'autres médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte (voir rubrique « Autres médicaments et Xarelto »)
  - troubles hémorragiques
  - pression artérielle très élevée, non contrôlée par un traitement médicamenteux
  - maladie de l'estomac ou de l'intestin susceptible d'entraîner un saignement, par ex. inflammation des intestins ou de l'estomac, ou inflammation de l'œsophage par ex. due à un reflux gastro-oesophagien (remontées acides de l'estomac vers l'œsophage)
  - anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
  - maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie), ou antécédents de saignement dans les poumons

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par ce médicament et s'il est nécessaire de vous surveiller étroitement.

- Si l'intervention chirurgicale implique l'utilisation d'un cathéter ou une injection dans la colonne vertébrale (pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou l'injection d'un calmant, par ex.) :
  - il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin ;
  - prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes au niveau des intestins ou de la vessie après la fin de l'anesthésie, car des soins urgents sont nécessaires.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Xarelto n'est **pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans**. Les informations disponibles concernant son utilisation chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas suffisantes.

### **Autres médicaments et Xarelto**

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

- **Si vous prenez :**
  - certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau ;
  - certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.) ;
  - d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, par ex.) ;
  - des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.) ;
  - de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les troubles de rythme cardiaque.

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

Si votre médecin pense que vous présentez un risque élevé de développer un ulcère de l'estomac ou de l'intestin, il peut également vous prescrire un traitement préventif contre les ulcères.

- **Si vous prenez :**
  - certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)
  - du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour la dépression
  - de la rifampicine, un antibiotique

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas de Xarelto si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Xarelto. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin qui décidera de la conduite à tenir.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Xarelto peut être à l'origine de sensations vertigineuses (effet indésirable fréquent) ou d'évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir la rubrique 4, « Effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machine si vous êtes sujets à ces symptômes.

### **Xarelto contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Xarelto**

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

### **Quelle quantité prendre**

La dose recommandée est d'un comprimé (10 mg) une fois par jour.

Avalez le comprimé, de préférence avec de l'eau.

Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, discutez avec votre médecin des autres moyens de prendre Xarelto. Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant la prise.

Si nécessaire, votre médecin pourra aussi vous donner le comprimé de Xarelto écrasé en utilisant une sonde gastrique.

### **À quel moment prendre Xarelto**

Prenez le premier comprimé 6 à 10 heures après votre opération.

Prenez ensuite un comprimé chaque jour jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

Essayez de prendre les comprimés à heure fixe chaque jour afin de ne pas risquer de les oublier.

Si vous avez bénéficié d'une intervention chirurgicale importante de la hanche, le traitement durera généralement 5 semaines.

Si vous avez bénéficié d'une intervention chirurgicale importante du genou, le traitement durera généralement 2 semaines.

### **Si vous avez pris plus de Xarelto que vous n'auriez dû**

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

### **Si vous oubliez de prendre Xarelto**

Si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Prenez le comprimé suivant le lendemain, puis poursuivez normalement votre traitement en prenant un comprimé chaque jour.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Xarelto**

N'arrêtez pas de prendre Xarelto sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin car Xarelto prévient l'apparition de complications graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables éventuels**

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

Comme les autres médicaments du même type (les antithrombotiques), Xarelto peut provoquer un saignement pouvant potentiellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ce saignement peut ne pas être apparent.

### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'un saignement:**

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

- saignement abondant ou prolongé
- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexplicable, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine, qui peuvent être les signes d'un saignement.

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

### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'une réaction cutanée sévère :**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique). La fréquence de cet effet indésirable est très rare (moins d'une personne sur 10 000).

### **Liste globale des effets indésirables éventuels :**

**Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (*règles*) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- saignement suite à une intervention chirurgicale
- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- fièvre
- diminution du nombre des globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (faiblesse, fatigue), mal de tête, sensations vertigineuses
- éruption cutanée, démangeaisons
- altération du fonctionnement des reins (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

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

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne
- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- évanouissement
- malaise général
- bouche sèche
- accélération des battements cardiaques
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- urticaire
- altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir lors des analyses effectuées par votre médecin)
- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang

**Rare** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- saignement dans un muscle
- gonflement localisé
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- accumulation de sang (hématome) dans l'aîne en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

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

- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une altération des sensations, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à une hémorragie)
- insuffisance rénale suite à une hémorragie sévère

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis l'autorisation du médicament :

- oedème de Quincke et oedème allergique (gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge).
- cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie).
- thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules qui permettent au sang de coaguler).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Xarelto**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Xarelto**

- La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient 10 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont :  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium.  
Pelliculage du comprimé : macrogol 3350, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).

### **Comment se présente Xarelto et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Xarelto 10 mg sont ronds, biconvexes, de couleur rouge clair, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre 10 et un triangle. Ils sont fournis dans des plaquettes thermoformées par boîtes de 5, 10 ou 30 comprimés pelliculés, ou dans des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé ou dans un conditionnement multiple comprenant 10 boîtes contenant chacune 10 x 1 comprimé pelliculé. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

### **Fabricant**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italie



Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

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

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o  
Tel : + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

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

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

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

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d.o.o.  
Tel:+386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

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

## NOTICE : Information de l'utilisateur

### **Xarelto 15 mg comprimé pelliculé** **Xarelto 20 mg comprimé pelliculé** rivaroxaban

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto
3. Comment prendre Xarelto
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xarelto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé**

Xarelto contient une substance active appelée rivaroxaban et est utilisé chez l'adulte pour :

- prévenir la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins de votre cerveau (accident vasculaire cérébral, AVC) et dans les autres vaisseaux sanguins de votre corps si vous souffrez d'une irrégularité du rythme cardiaque appelée fibrillation atriale non valvulaire.
- traiter les caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) et dans les vaisseaux sanguins de vos poumons (embolie pulmonaire), et prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos jambes et/ou de vos poumons.

Xarelto appartient à une classe de médicaments appelés antithrombotiques. Il agit en bloquant un facteur de la coagulation sanguine (le facteur Xa), réduisant ainsi la tendance du sang à former des caillots.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto**

##### **Ne prenez jamais Xarelto**

- si vous êtes allergique au rivaroxaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6 de cette notice)
- si vous êtes sujet à des saignements excessifs
- si vous avez une maladie ou une prédisposition au niveau d'un organe qui augmente les risques de saignements importants (par exemple un ulcère de l'estomac, une blessure ou un saignement dans le cerveau, une intervention chirurgicale récente du cerveau ou des yeux)
- si vous prenez déjà des médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), sauf lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si

vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte

- si vous présentez une maladie du foie augmentant les risques de saignement
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

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

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Xarelto.

#### **Faites attention avec Xarelto**

- si vous présentez un risque accru de saignement, ce qui pourrait être le cas dans les situations suivantes :
  - insuffisance rénale sévère, car l'état de votre fonction rénale peut avoir une influence sur la quantité de médicament pouvant agir dans votre corps
  - si vous prenez d'autres médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte (voir rubrique « Autres médicaments et Xarelto »)
  - troubles hémorragiques
  - pression artérielle très élevée, non contrôlée par un traitement médicamenteux
  - maladie de l'estomac ou de l'intestin susceptible d'entraîner un saignement, par ex. inflammation des intestins ou de l'estomac, ou inflammation de l'œsophage par ex. due à un reflux gastro-oesophagien (remontées acides de l'estomac vers l'œsophage)
  - anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
  - maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie) ou antécédents de saignement dans les poumons.
- si vous avez une valve cardiaque artificielle
- si votre médecin considère que votre pression artérielle est instable ou si un autre traitement ou une intervention chirurgicale pour enlever le caillot sanguin de vos poumons est prévu

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par ce médicament et s'il est nécessaire de vous surveiller étroitement.

#### **Si vous devez bénéficier d'une intervention chirurgicale :**

- il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'opération.
- Si l'intervention chirurgicale implique l'utilisation d'un cathéter ou une injection dans votre colonne vertébrale (pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou pour l'injection d'un calmant, par ex.) :
  - il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'injection ou le retrait du cathéter
  - prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes au niveau des intestins ou de la vessie après la fin de l'anesthésie car des soins urgents sont nécessaires.

#### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Xarelto **n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.** Les informations disponibles concernant son utilisation chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas suffisantes.

#### **Autres médicaments et Xarelto**

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

- **Si vous prenez :**

- certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau
- certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.)
- d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, par ex.)
- des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.)
- de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque.

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

Si votre médecin pense que vous présentez un risque élevé de développer un ulcère de l'estomac ou de l'intestin, il peut également vous prescrire un traitement préventif contre les ulcères.

- **Si vous prenez :**

- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)
- du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour la dépression
- de la rifampicine, un antibiotique

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas de Xarelto si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Xarelto. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin qui décidera de la conduite à tenir.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Xarelto peut être à l'origine de sensations vertigineuses (effet indésirable fréquent) ou d'évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4, « Effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machine si vous êtes sujets à ces symptômes.

### **Xarelto contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Xarelto**

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

### **Quelle quantité prendre**

- Pour prévenir la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins du cerveau (Accident Vasculaire Cérébral - AVC) et les autres vaisseaux sanguins de votre corps

La dose recommandée est d'un comprimé de 20 mg par jour.

Si vous avez des problèmes rénaux, la dose peut être réduite à un comprimé de 15 mg par jour.

Si vous avez besoin d'une intervention pour traiter les vaisseaux sanguins obstrués au niveau de votre cœur (appelée intervention coronaire percutanée – ICP avec la pose de stent), il existe des données limitées sur la réduction de la dose à un comprimé de Xarelto 15 mg une fois par jour (ou à un comprimé de Xarelto 10 mg une fois par jour dans le cas où vos reins ne fonctionnent pas correctement) en association avec un médicament antiplaquettaire tel que le clopidogrel.

- Pour traiter les caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes et les caillots sanguins qui se sont formés dans les vaisseaux sanguins de vos poumons, et pour prévenir la réapparition des caillots sanguins  
La dose recommandée est d'un comprimé de 15 mg deux fois par jour pendant les 3 premières semaines. Après ces 3 premières semaines de traitement, la dose recommandée est d'un comprimé de 20 mg par jour.  
Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin peut décider de réduire la dose après 3 semaines de traitement à un comprimé de 15 mg par jour si le risque de saignement est plus important que celui d'avoir un autre caillot sanguin.

Avalez le(s) comprimé(s), de préférence avec de l'eau.  
Xarelto doit être pris au cours des repas.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, discutez avec votre médecin des autres moyens de prendre Xarelto. Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant la prise. L'ingestion de ce mélange doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Si nécessaire, votre médecin pourra aussi vous donner le comprimé de Xarelto écrasé en utilisant une sonde gastrique.

### **À quel moment prendre Xarelto**

Prenez le(s) comprimé(s) chaque jour jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.  
Essayez de prendre le(s) comprimé(s) à heure fixe chaque jour pour ne pas risquer de les oublier.  
Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devrez poursuivre le traitement.

Pour prévenir la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins du cerveau (AVC) et les autres vaisseaux sanguins de votre corps :

Si votre rythme cardiaque doit être ramené à la normale à l'aide d'une intervention appelée cardioversion, prenez Xarelto à l'heure indiquée par votre médecin.

### **Si vous avez pris plus de Xarelto que vous n'auriez dû**

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

### **Si vous oubliez de prendre Xarelto**

- Si vous prenez un comprimé de 20 mg ou un comprimé de 15 mg une fois par jour et si vous avez oublié de prendre ce comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Ne prenez pas plus d'un comprimé le même jour pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez le comprimé suivant le lendemain, puis poursuivez normalement votre traitement en prenant un comprimé chaque jour.
- Si vous prenez un comprimé de 15 mg deux fois par jour et si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Ne prenez pas plus de deux comprimés de 15 mg le même jour. Si vous avez oublié de prendre un comprimé, vous pouvez prendre deux comprimés de 15 mg simultanément pour atteindre la dose totale de deux comprimés (30 mg) par jour. Dès le lendemain, recommencez à prendre un comprimé de 15 mg deux fois par jour.

### **Si vous arrêtez de prendre Xarelto**

N'arrêtez pas de prendre Xarelto sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin car Xarelto traite et prévient des maladies graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Effets indésirables éventuels

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

Comme les autres médicaments du même type (les antithrombotiques), Xarelto peut provoquer des saignements pouvant éventuellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être apparents.

##### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'un saignement :**

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

- saignement abondant ou prolongé,
- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexpliqué, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine, qui peuvent être les signes d'un saignement.

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

##### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'une réaction cutanée sévère :**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique). La fréquence de cet effet indésirable est très rare (moins d'une personne sur 10 000).

##### **Liste globale des effets indésirables éventuels :**

###### **Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (*règles*) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- saignement suite à une intervention chirurgicale
- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- fièvre
- diminution du nombre de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (fatigue, faiblesse), mal de tête, sensations vertigineuses,
- éruption cutanée, démangeaisons
- altération du fonctionnement des reins (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

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

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne
- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- évanouissement
- malaise général
- bouche sèche
- accélération des battements cardiaques
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- urticaire

- altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang

**Rare** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- saignement dans un muscle
- gonflement localisé
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- accumulation de sang (hématome) dans l'aîne en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

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

- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une modification de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à un saignement)
- insuffisance rénale suite à un saignement sévère

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis l'autorisation du médicament :

- oedème de Quincke et oedème allergique (gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge).
- cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie).
- thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules qui permettent au sang de coaguler).

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Xarelto ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée après « EXP ».

La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Xarelto**

- La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient 15 mg ou 20 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont :  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium.  
Pelliculage du comprimé : macrogol 3350, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).



### **Comment se présente Xarelto et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Xarelto 15 mg sont ronds, de couleur rouge, biconvexes, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre « 15 » et un triangle.

Ils sont fournis dans des plaquettes thermoformées par boîtes de 10, 14, 28, 42 ou 98 comprimés pelliculés, ou dans des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé ou dans un conditionnement multiple comprenant 10 boîtes contenant chacune 10 x 1 comprimé pelliculé ou dans des flacons de 100 comprimés pelliculés.

Les comprimés pelliculés de Xarelto 20 mg sont ronds, de couleur brun-rouge, biconvexes, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre « 20 » et un triangle.

Ils sont fournis dans des plaquettes thermoformées par boîtes de 10, 14, 28 ou 98 comprimés pelliculés, ou dans des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé ou dans un conditionnement multiple comprenant 10 boîtes contenant chacune 10 x 1 comprimé pelliculé ou dans des flacons de 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

### **Fabricant**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne

Bayer HealthCare Manufacturing Srl  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

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

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o  
Tel : + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

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

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

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

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

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

**United Kingdom**  
Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

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

## NOTICE : Information de l'utilisateur

**Xarelto 15 mg comprimés pelliculés**  
**Xarelto 20 mg comprimés pelliculés**

**Kit d'initiation de traitement**  
rivaroxaban

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto
3. Comment prendre Xarelto
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xarelto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quels cas est-il utilisé

Xarelto contient une substance active appelée rivaroxaban et est utilisé chez l'adulte pour :

- traiter les caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) et dans les vaisseaux sanguins de vos poumons (embolie pulmonaire), et prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos jambes et/ou de vos poumons.

Xarelto appartient à une classe de médicaments appelés antithrombotiques. Il agit en bloquant un facteur de la coagulation sanguine (le facteur Xa), réduisant ainsi la tendance du sang à former des caillots.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto

#### Ne prenez jamais Xarelto

- si vous êtes allergique au rivaroxaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6 de cette notice)
- si vous êtes sujet à des saignements excessifs
- si vous avez une maladie ou une prédisposition au niveau d'un organe qui augmente les risques de saignements importants (par exemple un ulcère de l'estomac, une blessure ou un saignement dans le cerveau, une intervention chirurgicale récente du cerveau ou des yeux)
- si vous prenez déjà des médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), sauf lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour

- la maintenir ouverte
- si vous présentez une maladie du foie augmentant les risques de saignement
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

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

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Xarelto.

### **Faites attention avec Xarelto**

- si vous présentez un risque accru de saignement, ce qui pourrait être le cas dans les situations suivantes :
  - insuffisance rénale sévère, car l'état de votre fonction rénale peut avoir une influence sur la quantité de médicament pouvant agir dans votre corps
  - si vous prenez d'autres médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte (voir rubrique « Autres médicaments et Xarelto »)
  - troubles hémorragiques
  - pression artérielle très élevée, non contrôlée par un traitement médicamenteux
  - maladie de l'estomac ou de l'intestin susceptible d'entraîner un saignement, par ex. inflammation des intestins ou de l'estomac, ou inflammation de l'œsophage par ex. due à un reflux gastro-oesophagien (remontées acides de l'estomac vers l'œsophage)
  - anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
  - maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie) ou antécédents de saignement dans les poumons.
- si vous avez une valve cardiaque artificielle
- si votre médecin considère que votre pression artérielle est instable ou si un autre traitement ou une intervention chirurgicale pour enlever le caillot sanguin de vos poumons est prévu

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par ce médicament et s'il est nécessaire de vous surveiller étroitement.

### **Si vous devez bénéficier d'une intervention chirurgicale :**

- il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'opération.
- Si l'intervention chirurgicale implique l'utilisation d'un cathéter ou une injection dans votre colonne vertébrale (pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou pour l'injection d'un calmant, par ex.) :
  - il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'injection ou le retrait du cathéter
  - prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes au niveau des intestins ou de la vessie après la fin de l'anesthésie car des soins urgents sont nécessaires.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Xarelto **n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.** Les informations disponibles concernant son utilisation chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas suffisantes.

### **Autres médicaments et Xarelto**

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

- **Si vous prenez :**

- certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau
- certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.)
- d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, par ex.)
- des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.)
- de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque.

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

Si votre médecin pense que vous présentez un risque élevé de développer un ulcère de l'estomac ou de l'intestin, il peut également vous prescrire un traitement préventif contre les ulcères.

- **Si vous prenez :**

- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)
- du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour la dépression
- de la rifampicine, un antibiotique

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas de Xarelto si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Xarelto. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin qui décidera de la conduite à tenir.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Xarelto peut être à l'origine de sensations vertigineuses (effet indésirable fréquent) ou d'évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4, « Effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machine si vous êtes sujets à ces symptômes.

### **Xarelto contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Xarelto**

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

### **Quelle quantité prendre**

La dose recommandée est d'un comprimé de 15 mg deux fois par jour pendant les 3 premières semaines. Après ces 3 premières semaines de traitement, la dose recommandée est d'un comprimé de 20 mg par jour. Ce kit d'initiation de traitement par Xarelto 15 mg et 20 mg est uniquement destiné aux 4 premières semaines de traitement.

Une fois le kit terminé, poursuivre le traitement avec Xarelto 20 mg une fois par jour comme indiqué par votre médecin.

Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin peut décider de réduire la dose après 3 semaines de traitement à un comprimé de 15 mg par jour si le risque de saignement est plus important que celui d'avoir un autre caillot sanguin.

Avalez le(s) comprimé(s), de préférence avec de l'eau.  
Xarelto doit être pris au cours des repas.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, discutez avec votre médecin des autres moyens de prendre Xarelto. Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant la prise. L'ingestion de ce mélange doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Si nécessaire, votre médecin pourra aussi vous donner le comprimé de Xarelto écrasé en utilisant une sonde gastrique.

#### **À quel moment prendre Xarelto**

Prenez le(s) comprimé(s) chaque jour jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

Essayez de prendre le(s) comprimé(s) à heure fixe chaque jour pour ne pas risquer de les oublier.

Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devrez poursuivre le traitement.

#### **Si vous avez pris plus de Xarelto que vous n'auriez dû**

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

#### **Si vous oubliez de prendre Xarelto**

- Si vous prenez un comprimé de 15 mg deux fois par jour et si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Ne prenez pas plus de deux comprimés de 15 mg le même jour. Si vous avez oublié de prendre un comprimé, vous pouvez prendre deux comprimés de 15 mg simultanément pour atteindre la dose totale de deux comprimés (30 mg) par jour. Dès le lendemain, recommencez à prendre un comprimé de 15 mg deux fois par jour.

- Si vous prenez un comprimé de 20 mg une fois par jour et si vous avez oublié de prendre ce comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Ne prenez pas plus d'un comprimé le même jour pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez le comprimé suivant le lendemain, puis poursuivez normalement votre traitement en prenant un comprimé chaque jour.

#### **Si vous arrêtez de prendre Xarelto**

N'arrêtez pas de prendre Xarelto sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin car Xarelto traite et prévient des maladies graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables éventuels**

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

Comme les autres médicaments du même type (les antithrombotiques), Xarelto peut provoquer des saignements pouvant éventuellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être apparents.

#### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'un saignement :**

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

- saignement abondant ou prolongé,
- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexplicable, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine, qui peuvent être les signes d'un saignement.

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

**Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'une réaction cutanée sévère :**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique). La fréquence de cet effet indésirable est très rare (moins d'une personne sur 10 000).

**Liste globale des effets indésirables éventuels :**

**Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (*règles*) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- saignement suite à une intervention chirurgicale
- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- fièvre
- diminution du nombre de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (fatigue, faiblesse), mal de tête, sensations vertigineuses
- éruption cutanée, démangeaisons
- altération du fonctionnement des reins (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

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

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne
- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- évanouissement
- malaise général
- bouche sèche
- accélération des battements cardiaques
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- urticaire
- altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang

**Rare** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- saignement dans un muscle
- gonflement localisé
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- accumulation de sang (hématome) dans l'aîne en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

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

- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une modification de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à un saignement)
- insuffisance rénale suite à un saignement sévère



Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis l'autorisation du médicament :

- oedème de Quincke et oedème allergique (gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge)
- cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie)
- thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules qui permettent au sang de coaguler)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Xarelto**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée après « EXP ».

La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Xarelto**

- La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient soit 15 mg, soit 20 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont :  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium.  
Pelliculage du comprimé : macrogol 3350, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).

### **Comment se présente Xarelto et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Xarelto 15 mg sont ronds, de couleur rouge, biconvexes, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre « 15 » et un triangle.

Les comprimés pelliculés de Xarelto 20 mg sont ronds, de couleur brun-rouge, biconvexes, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre « 20 » et un triangle.

Kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement: chaque kit de 49 comprimés pelliculés pour les 4 premières semaines de traitement contient:

42 comprimés pelliculés de rivaroxaban 15 mg et 7 comprimés pelliculés de rivaroxaban 20 mg dans un étui portefeuille.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

**Fabricant**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

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

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o  
Tel : + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

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

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

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

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

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