ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 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 27,90 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).

Comprimés pelliculés de couleur jaune clair, ronds, biconvexes, d'environ 6,00 mm de diamètre portant l'inscription « IL4 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

- *SCA*

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

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

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

- *MC/MAP*

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

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

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

- *SCA, MC/MAP*

Administration concomitante avec un traitement antiplaquettaire
Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la poursuite de Rivaroxaban Accord 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire.

La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour en association avec une bithérapie antiplaquettaire ont été étudiées chez des patients :

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

Oubli d'une dose

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

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

Relais du rivaroxaban par les anti-vitamine K (AVK)
Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais du rivaroxaban par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que le rivaroxaban peut contribuer à l'élévation de l'INR.
En cas de relais du rivaroxaban par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 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 le rivaroxaban et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Rivaroxaban Accord interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Rivaroxaban Accord (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Relais des anticoagulants parentéraux par le rivaroxaban
Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par rivaroxaban 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 du rivaroxaban par les anticoagulants parentéraux
Arrêtez rivaroxaban et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral à l'heure à laquelle la dose suivante de rivaroxaban aurait dû être prise.

<u>Populations particulières</u>
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, Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Personnes âgées
Aucun ajustement posologique (voir rubriques 4.4 et 5.2)
Le risque de saignement augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Poids
Aucun ajustement posologique (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Sexe
Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

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

Mode d'administration
Rivaroxaban Accord est pour usage par voie orale.
Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Ecrasement des comprimés
Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Rivaroxaban Accord peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou à de la compote de pommes, juste avant administration par voie orale.
Le comprimé écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique (voir rubriques 5.2 et 6.6).

4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes 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 étexilate, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5).

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

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

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

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

<u>Risque hémorragique</u>
Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Rivaroxaban Accord doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Rivaroxaban Accord doit être utilisé

avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Rivaroxaban Accord doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère (voir rubrique 4.9).

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

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Par conséquent, l'utilisation du rivaroxaban 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 athérothrombotiques. 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 inexpliquée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.

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

<u>Insuffisance rénale</u>
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.
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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, rivaroxaban doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

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

Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS) et les anti-agrégants plaquettaires ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Les patients traités par rivaroxaban et des agents antiplaquettaires ne doivent recevoir un traitement concomitant par des AINS que si le bénéfice prévaut sur le risque de saignement.

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

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

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

- chez les patients âgés de ≥ 75 ans lorsqu'il est co-administré avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine. Le rapport bénéfice-risque du traitement doit être évalué au cas par cas, de façon régulière.
- ayant un faible poids corporel (< 60 kg) lorsqu'il est co-administré avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine.
- chez les patients présentant une MC avec insuffisance cardiaque symptomatique sévère. Les données de l'étude indiquent que ces patients pourraient tirer moins de bénéfice avec un traitement par rivaroxaban (voir rubrique 5.1).

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

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

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

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

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

Patients présentant une MC/MAP
Les patients présentant une MC/MAP et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou lacunaire ou d'accident vasculaire cérébral ischémique non lacunaire au cours du mois précédent n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.3).
Les patients ayant récemment bénéficié de procédures de revascularisation d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique présentant également des antécédents d'AVC ou d'AIT n'ont pas été étudiés. Le traitement par rivaroxaban 2,5 mg doit être évité chez ces patients recevant une bithérapie antiplaquettaire.

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides

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

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire
La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant

l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation de rivaroxaban 2,5 mg avec des agents antiplaquettaires dans ces situations. Les anti-agrégants plaquettaires doivent être arrêtés comme préconisé dans les résumés des caractéristiques du produit de ces médicaments.
Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez les patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique du rivaroxaban doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible (voir rubrique 5.2). Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu.

Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales
Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2).

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

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

Informations concernant les excipients
Rivaroxaban Accord contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

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

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la C_{max} moyenne du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque.
Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

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

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

Anticoagulants
Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.
Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

AINS/anti-agrégants plaquettaires
Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.
Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.
Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.
La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

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

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

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

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

Autres traitements concomitants
Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de midazolam (substrat du CYP 3A4), de digoxine (substrat de la P-gp), d'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et de la P-gp) ou d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les isoformes principaux du CYP, tels que le CYP3A4.
Aucune interaction cliniquement significative avec les aliments n'a été observée (voir rubrique 4.2).

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban 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, le rivaroxaban est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).
Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par rivaroxaban.

Allaitement
La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban 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, le rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études pivots de phase III (voir Tableau 1).
Au total, 69 608 patients adultes inclus dans 19 études de phase III et 488 patients pédiatriques inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III ont été exposés au rivaroxaban.

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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe	3 997	10 mg	39 jours
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récidives	6 790	Jours 1-21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETEV et prévention des récidives sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 mois
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine	31 mois

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	18 244	5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls	47 mois
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban
** Dans l'étude VOYAGER PAD

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

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

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6,8 % des patients	5,9 % des patients
Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe	12,6 % des patients	2,1 % des patients
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives	23 % des patients	1,6 % des patients
Traitement des ETEV et prévention des récidives sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % des patients

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	28 pour 100 patient-années	2,5 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA	22 pour 100 patient-années	1,4 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	6,7 pour 100 patient-années	0,15 pour 100 patient-années**
	8,38 pour 100 patient-années#	0,74 pour 100 patientannées*** #

* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués.
** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée
*** Une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée
# Dans l'étude VOYAGER PAD

Tableau résumant les effets indésirables
Les fréquences des effets indésirables rapportés avec le rivaroxaban dans la population adulte et pédiatrique sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :
très fréquent (≥ 1/10)
fréquent (≥ 1/100, <1/10)
peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)
très rare (< 1/10000)
fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études pédiatriques de phase II et deux études pédiatriques de phase III

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire)[A] Thrombopénie			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique Œdème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie à éosinophiles	
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements[A]	Sécheresse buccale			
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation des γ-GT[A]	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson /Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités[A]	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Œdème localisé[A]		

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

A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)

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

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

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

Description de certains effets indésirables

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

Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc

inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.
Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ou une néphropathie liée aux anticoagulants ont été signalées sous rivaroxaban. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

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

4.9 Surdosage

De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toutecomplicationhémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). A des doses suprathérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.
Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha).
L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

Prise en charge des saignements
En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.
Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration soit d'un agent spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en

fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (voir rubrique 5.1).

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Effets pharmacodynamiques
Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban (r = 0,98), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants.
Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains (n=22) a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entrainé une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).
Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets

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

Efficacité et sécurité cliniques

SCA

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

Les traitements par le rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour et le rivaroxaban 5 mg deux fois par jour ont tous deux été efficaces, en association à un traitement conventionnel par antiplaquettaires pour réduire davantage l'incidence des événements CV. Le traitement à 2,5 mg deux fois par jour a réduit la mortalité et il existe des données en faveur du fait que la dose la plus faible a été associée à un moindre risque de saignement ; par conséquent, le rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus une thiénopyridine (clopidogrel ou ticlopidine) est recommandé pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un SCA avec élévation des biomarqueurs cardiaques.

Le rivaroxaban a significativement réduit l'incidence de survenue des événements du critère principal d'efficacité composite comprenant les décès d'origine CV, les IDM ou les AVC par comparaison avec le placebo. Le bénéfice s'est révélé par une diminution des décès d'origine CV et des IDM et est apparu précocement avec un effet constant du traitement pendant la totalité de la période de traitement (voir tableau 4 et figure 1). La fréquence de survenue du premier des critères secondaires d'efficacité (décès toutes causes confondues, IDM ou AVC) a également été réduite de façon significative. Une analyse supplémentaire rétrospective a montré une réduction numérique significative du taux d'incidence des thromboses intra-stent par comparaison avec le placebo (voir tableau 4). Les taux d'incidence relevés pour le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs TIMI non associés à un pontage aorto-coronarien (PAC)) a été plus élevé chez les patients traités par le rivaroxaban que chez les patients ayant reçu le placebo (voir tableau 6). Cependant, les taux d'incidence des composantes du critère principal de tolérance, que sont les événements hémorragiques

fatals, l'hypotension nécessitant un traitement par des agents inotropes intraveineux et les interventions chirurgicales pour hémorragies prolongées, ont été équilibrés entre le rivaroxaban et le placebo.
Les résultats d'efficacité des patients ayant bénéficié d'une intervention coronaire percutanée (ICP) sont présentés dans le tableau 5. Les résultats de tolérance dans ce sous-groupe de patients ayant bénéficié d'une ICP étaient comparables aux résultats dans la population générale.
Les patients avec élévation des biomarqueurs (troponine or CK-MB) et sans antécédent d'AVC/AIT ont constitué 80% de la population étudiée. Les résultats dans cette population ont également été cohérents par rapport aux résultats d'efficacité et de tolérance dans la population générale.

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

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

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

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

* statistiquement supérieur

** numériquement significatif

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

Population de l'étude	**Patients ayant présenté récemment un SCA et ayant bénéficié d'une ICP** [a)]	
Posologie	Rivaroxaban 2,5 mg, deux fois par jour, N = 3114 n (%) HR (IC à 95 %) valeur de *p* [b)]	Placebo N = 3096 n (%)
Décès d'origine cardiovasculaire, IDM ou 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 %)
IDM	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

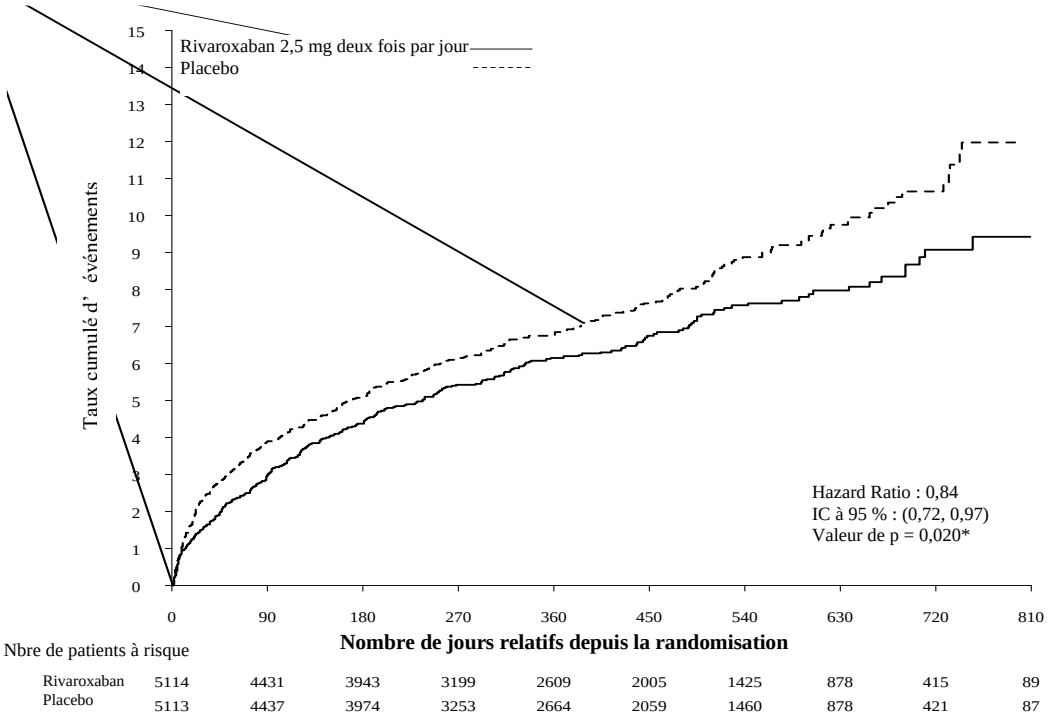
Tableau 6 : Données de tolérance de l'étude de phase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

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

a) population d'évaluation de la tolérance, sous traitement
b) par comparaison avec le placebo ; valeur de *p* selon le test du Log-Rank

* statistiquement significatif

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



MC/MAP

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

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

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

Les patients présentant une MAP avaient des antécédents d'interventions, tels qu'un pontage ou une angioplastie transluminale percutanée ou l'amputation d'un membre ou d'un pied pour une maladie vasculaire artérielle ou une claudication intermittente avec un index de pression systolique

cheville/bras < 0,90 et/ou une sténose artérielle périphérique significative ou une précédente revascularisation de la carotide ou une sténose de l'artère carotide asymptomatique ≥ 50 %.

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

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

Une augmentation significative du critère principal de sécurité (événements hémorragiques majeurs selon la classification modifiée de l'ISTH) a été observée chez les patients traités par du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour en association avec de l'AAS 100 mg une fois par jour par rapport aux patients recevant de l'AAS 100 mg une fois par jour (voir Tableau 8).
Pour le critère principal d'efficacité, le bénéfice observé du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour en association avec de l'AAS 100 mg une fois par jour par rapport à l'AAS 100 mg une fois par jour était d'un HR de 0,89 (IC à 95 % : 0,7 – 1,1) chez les patients âgés de ≥ 75 ans (incidence : 6,3 % vs 7,0 %) et d'un HR de 0,70 (IC à 95 % : 0,6 – 0,8) chez les patients âgés de < 75 ans (3,6 % vs 5,0 %). Pour les hémorragies majeures selon la classification modifiée de l'ISTH, l'augmentation du risque observée était d'un HR de 2,12 (IC à 95 % : 1,5 – 3,0) chez les patients âgés de ≥ 75 ans (5,2 % vs 2,5 %) et d'un HR de 1,53 (IC à 95 % : 1,2 – 1,9) chez les patients âgés de < 75 ans (2,6 % vs 1,7 %).

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

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

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

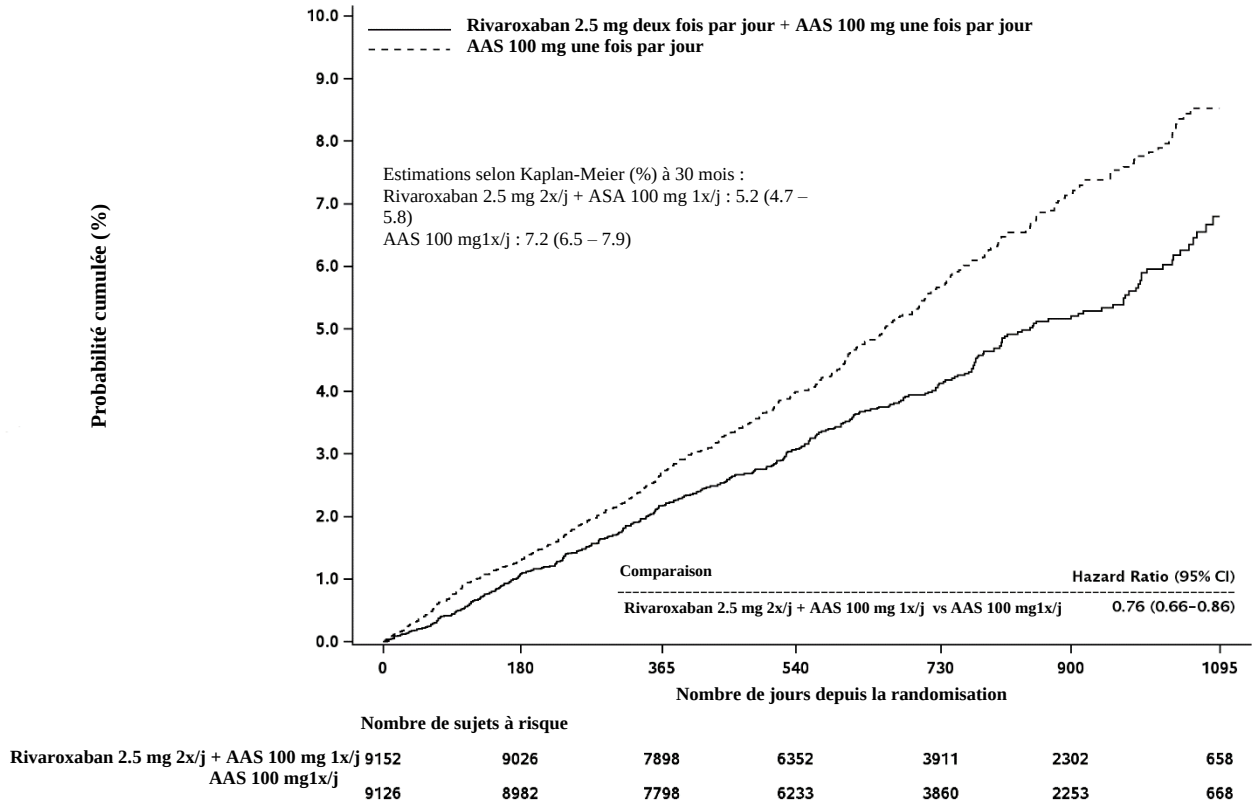
a) analyse sur la population en intention de traiter, analyses principales
b) vs. AAS 100 mg ; valeur de p du Log-Rank
* La réduction pour le critère principal d'efficacité était statistiquement supérieure.
2x/j : deux fois par jour ; IC : intervalle de confiance ; KM % : estimation du risque d'incidence cumulée calculé à 900 jours selon Kaplan-Meier ; CV : cardiovasculaire ; IDM : infarctus du myocarde ; 1x/j : une fois par jour

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

Population de l'étude	**Patients présentant une MC/MAP [a)]**		
Posologie	**Rivaroxaban 2.5 mg 2x/j en association avec de l'AAS 100 mg 1x/j, N=9152 n (Risque cum. %)**	**AAS 100 mg 1x/j N=9126 n (Risque cum. %)**	**Hazard Ratio (IC à 95 %) Valeur de p [b)]**
Hémorragies majeures selon la classification modifiée de l'ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40 ;2,05) p < 0,00001
- Événement hémorragique fatal	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67 ;3,33) p = 0,32164
- Hémorragie symptomatique affectant un organe critique (non fatale)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88 ;1,86) p = 0,19679
- Hémorragie au niveau d'un site chirurgical nécessitant une réopération (non fatale, pas dans un organe critique)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49 ;3,14) p = 0,65119
- Hémorragie conduisant à une hospitalisation (non fatale, pas dans un organe critique, ne nécessitant pas une réopération)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51 ;2,41) p < 0,00001
- Avec séjour d'une nuit	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48 ;2,46) p < 0,00001
- Sans séjour d'une nuit	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99 ;2,92) p = 0,04983
Hémorragie gastro-intestinale majeure	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60 ;2,89) p < 0,00001
Hémorragie intra-crânienne majeure	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67 ;2,00) p = 0,59858

a) analyse sur la population en intention de traiter, analyses principales
b) vs. AAS 100 mg ; valeur de p du Log-Rank
2x/j. : deux fois par jour ; IC : intervalle de confiance ; Risque cum. : risque de l'incidence cumulée (estimations de Kaplan-Meier) à 30 mois ; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis ; 1x/j. : une fois par jour

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



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

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

Lors de l'étude pivot en double aveugle de phase III **VOYAGER PAD**, 6 564 patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation réussie (chirurgicale ou endovasculaire, procédures hybrides incluses) d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique ont été randomisés selon un rapport de 1/1 dans l'un des deux groupes de traitement antithrombotique : rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS 100 mg une fois par jour, ou AAS

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

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

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

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

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

Population de l'étude	**Patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation du membre inférieur suite à une MAP symptomatique[a)]**

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

[a)] Analyse sur la population en intention de traiter, analyses principales ; adjudiqués par le CACI.

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

[c)] Seule la première survenue de l'événement analysé d'un patient est prise en compte.

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

[e)] La valeur p unilatérale est basée sur un test logarythmique de stratification par type de procédure et par l'utilisation du clopidogrel avec le traitement.

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

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

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

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

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

Événements hémorragiques non majeurs cliniquement pertinents selon la classification de l'ISTH	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47 ; 2,23)

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

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

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

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

MC avec insuffisance cardiaque

L'étude **COMMANDER HF** a inclus 5 022 patients présentant une insuffisance cardiaque ainsi qu'une maladie coronarienne (MC) significative à la suite d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) décompensée, répartis aléatoirement dans l'un des deux groupes de traitement : rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour (N = 2 507) ou placebo (N = 2 515). La durée médiane globale du traitement à l'étude a été de 504 jours.
Les patients devaient avoir présenté une IC symptomatique depuis au moins 3 mois et une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de ≤ 40 % dans l'année suivant le recrutement. À l'inclusion, la fraction médiane d'éjection était de 34 % (IQR : 28 %-38 %) et 53 % des sujets étaient de classe NYHA III ou IV.
L'analyse principale d'efficacité (c.-à-d. le critère composite de la mortalité toutes causes confondues, de l'IDM ou de l'accident vasculaire cérébral) n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre le groupe rivaroxaban 2,5 mg 2x/j et le groupe placebo avec un HR = 0,94 (IC 95 % : 0,84-1,05), p = 0,270. Concernant la mortalité toutes causes confondues, il n'y a pas eu de différence entre le rivaroxaban et le placebo quant au nombre d'événements (taux d'événements pour 100 patients-années ; 11,41 vs 11,63, HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,87 à 1,10 ; p = 0,743). Les taux d'événements pour l'IDM pour 100 patients-années (rivaroxaban vs placebo) ont été de 2,08 vs 2,52 (HR 0,83 ; IC 95 % : 0,63 à 1,08 ; p = 0,165) et pour l'accident vasculaire cérébrale les taux d'événements pour 100 patients-années étaient de 1,08 vs 1,62 (HR : 0,66 ; IC 95 % : 0,47 à 0,95 ; p = 0,023). Le critère principal de tolérance (c.-à-d. l'ensemble des saignements fatals ou des saignements à localisation critique avec un risque d'incapacité permanente) a été observé chez respectivement 18 (0,7 %) patients du groupe rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour et chez 23 (0,9 %) patients du groupe placebo (HR = 0,80 ; IC 95 % : 0,43 - 1,49 ; p = 0,484). Une augmentation statistiquement significative des saignements majeurs selon la classification de l'ISTH a été observée dans le groupe rivaroxaban comparativement

au placebo (taux d'événements pour 100 patients-années : 2,04 vs 1,21, HR 1,68 ; IC 95 % : 1,18 à 2,39 ; p = 0,003).
Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère ou modérée, les effets du traitement pour le sous-groupe COMPASS étaient semblables à ceux de l'ensemble de la population de l'étude (voir la section MC/MAP).

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

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

Population pédiatrique
L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant du rivaroxaban dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des évènements thromboemboliques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.
L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C_{max} du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg. Les comprimés de 2,5 mg et 10 mg de rivaroxaban peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.
Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose. Ce phénomène est plus marqué lors d'une prise à jeun que lors d'une

prise avec des aliments. La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30 % et 40 %.
L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la C_{max} a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.
La biodisponibilité (ASC et C_{max}) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.
Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

Distribution
Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92 % à 95 %, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le $V_{éq.}$ 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 tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.
La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*, protéine de résistance au cancer du sein).
Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intra-veineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

Populations particulières

Sexe

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

Personnes âgées

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

Poids

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

Différences inter-ethniques

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

Insuffisance hépatique

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

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

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

Insuffisance rénale

Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées

respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.
Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.
L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

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

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

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans les indications de SCA et de MC/MAP chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité et de cancérogénèse et de toxicité juvénile n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique (E468)
Laurylsulfate de sodium (E487)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC transparent/ aluminium par boîtes de 28, 56, 98, 100, 168 ou 196 comprimés pelliculés ou plaquettes perforées pour délivrance à l'unité de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés.

Flacon en HDPE muni d'un bouchon sécurité-enfant en polypropylène blanc opaque et d'une pastille d'étanchéité par induction. Présentation de 30 ou 90 comprimés pelliculés.
Flacon en HDPE muni d'un bouchon à vis à fil continu en polypropylène blanc opaque et d'une pastille d'étanchéité par induction. Présentation de 500 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

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

EU/1/20/1488/001-011

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 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 27,90 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)

Comprimés pelliculés de couleur rose clair à rose, ronds, biconvexes, d'environ 6,00 mm de diamètre, portant l'inscription « IL1 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives 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 ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou

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

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

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

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

Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives 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 récidives sous forme de TVP et d'EP.

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

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

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

	Période de traitement	Posologie	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP	Jours 1 - 21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	Jour 22 et suivants	20 mg une fois par jour	20 mg

Prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP	À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

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

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

Relais des anti-vitamine K (AVK) par le rivaroxaban
Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Rivaroxaban Accord doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5.

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

Relais du rivaroxaban par les anti-vitamine K (AVK)
Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais rivaroxaban par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que le rivaroxaban peut contribuer à l'élévation de l'INR.
En cas de relais du rivaroxaban par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 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 le rivaroxaban et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Rivaroxaban Accord interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Rivaroxaban Accord (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Relais des anticoagulants parentéraux par le rivaroxaban

Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par rivaroxaban 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 du rivaroxaban par les anticoagulants parentéraux
Arrêtez rivaroxaban et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral à l'heure à laquelle la dose suivante de rivaroxaban 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, Rivaroxaban Accord doit donc être utilisé avec prudence.
L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

- Pour la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2).

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

Insuffisance hépatique
L'utilisation de Rivaroxaban Accord 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 du rivaroxaban chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Rivaroxaban Accord n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

Mode d'administration
Rivaroxaban Accord est pour usage par voie orale.
Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Ecrasement de comprimés
Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Rivaroxaban Accord peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou à de la compote de pommes, juste avant administration par voie orale.

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

4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes 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 étexilate, 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 Rivaroxaban Accord doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Rivaroxaban Accord doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Rivaroxaban Accord doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère (voir rubrique 4.9).

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

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8). Chez les patients recevant du rivaroxaban pour la prévention des ETEV après une chirurgie programmée de la hanche ou de genou, la surveillance peut se faire sous forme d'examens cliniques réguliers, d'une surveillance attentive du drainage de la plaie chirurgicale et de dosages réguliers du taux d'hémoglobine.
Toute chute inexpliquée 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. Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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, rivaroxaban doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

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

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

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

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

Patients atteints de cancer
Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignements et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être évalué par rapport au risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer actif, en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs

localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant le traitement par le rivaroxaban.
Chez les patients atteints de néoplasmes malins à haut risque de saignements, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides

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

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

Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire
Rivaroxaban Accord 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 du rivaroxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

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

nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique.
Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique du rivaroxaban doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible (voir rubrique 5.2).
Au moins 18 heures doivent s'écouler après la dernière prise de rivaroxaban avant de retirer un cathéter péridural. Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.
En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales autres qu'une chirurgie programmée de prothèse de la hanche ou du genou
Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Rivaroxaban Accord 10 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'évaluation clinique du médecin. Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.
Le traitement par Rivaroxaban Accord doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2).

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

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

Informations concernant les excipients
Rivaroxaban Accord contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

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

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la C_{max} moyenne du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque.
Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

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

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

Anticoagulants
Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.
Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

AINS/anti-agrégants plaquettaires
Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.
Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.
Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.
La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

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

Warfarine
Le passage de la warfarine, un anti-vitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Néoplastine) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*) ont été additifs.
Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.

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

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études pivots de phase III (voir Tableau 1).

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

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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe	3 997	10 mg	39 jours
Traitement des thomboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récidives	6 790	Jours 1 - 21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETEV et prévention des récidives sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 mois
Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine	31 mois
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	18 244	5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls	47 mois

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban
** Dans l'étude VOYAGER PAD

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

Tableau 2 : taux de survenue des saignements* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées menées dans la population adulte et pédiatrique

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6,8 % des patients	5,9 % des patients
Prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aigüe	12,6 % des patients	2,1 % des patients
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives	23 % des patients	1,6 % des patients
Traitement des ETEV et préventiondes récidives sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % des patients

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	28 pour 100 patient-années	2,5 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA	22 pour 100 patient-années	1,4 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	6,7 pour 100 patient-années	0,15 pour 100 patient-années**
	8,38 pour 100 patient-années#	0,74 pour 100 patient-années*** #

* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués.
** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée
*** Une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée
# Dans l'étude VOYAGER PAD

Tableau résumant les effets indésirables
Les fréquences des effets indésirables rapportés avec le rivaroxaban dans la population adulte et pédiatrique sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit
très fréquent (≥ 1/10)
fréquent (≥ 1/100, <1/10)
peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
très rare (< 1/10 000)
fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études pédiatriques de phase II et deux études pédiatriques de phase III

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

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements[A]	Sécheresse buccale			
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation des γ-GT[A]	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson /Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités[A]	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Œdème localisé[A]		
Investigations				

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

A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)
B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives
C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)
* Une approche sélective prédéfinie du recueil des évènements indésirables a été utilisée dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable médicamenteux n'a été identifié à la suite de l'analyse de ces études.

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

(voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés.
Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.
Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ou une néphropathie liée aux anticoagulants ont été signalées sous rivaroxaban. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

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

4.9 Surdosage

De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements ») . A des doses suprathérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.
Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha).
L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

Prise en charge des saignements
En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.
Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration soit d'un agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. A ce jour cependant,

l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (voir rubrique 5.1).

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Effets pharmacodynamiques
Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban (r = 0,98), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants. Chez les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 13 et 25 s (les valeurs de référence avant l'intervention étant comprises entre 12 et 15 s).
Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains (N = 22) a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entrainé une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des

réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).
Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

Efficacité et sécurité cliniques

Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou
Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour montrer l'efficacité du rivaroxaban en prévention des ETEV, c.-à-d. des thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales et des embolies pulmonaires (EP), chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs. Plus de 9 500 patients (7 050 arthroplasties totales de la hanche et 2 531 arthroplasties totales du genou) ont été évalués lors des essais cliniques de phase III, contrôlés, randomisés, en double aveugle, du programme RECORD.
Le traitement par rivaroxaban 10 mg en une prise quotidienne, débuté au plus tôt 6 heures après l'intervention, a été comparé au traitement par énoxaparine 40 mg en une prise quotidienne débuté 12 heures avant l'intervention.
Lors des trois études de phase III (voir tableau 4), le rivaroxaban a significativement réduit l'incidence des ETEV totaux (TVP symptomatiques ou détectées par phlébographie, EP non fatales et décès) et des ETEV majeurs (TVP proximales, EP non fatales et décès liés aux ETEV), c.-à-d. le critère d'évaluation principal et le critère d'évaluation secondaire majeur prédéfinis de l'efficacité. Par ailleurs, lors de ces trois études, la fréquence des ETEV symptomatiques (TVP symptomatiques, EP non fatales et, décès liés aux ETEV) a été inférieure chez les patients traités par rivaroxaban par rapport à celle observée chez les patients traités par énoxaparine.
L'incidence d'événements hémorragiques majeurs, critère principal d'évaluation de la tolérance, a été comparable chez les patients, qu'ils soient traités par rivaroxaban 10 mg ou par énoxaparine 40 mg.

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Population de l'étude	4 541 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de hanche			2 509 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de hanche			2 531 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale du genou		
Posologie et durée du traitement après l'opération	Rivaroxaban 10 mg 1x/j 35 ± 4 jours	Énoxaparine 40 mg 1x/j 35 ± 4 jours	*p*	Rivaroxaban 10 mg 1x/j 35 ± 4 jours	Énoxaparine 40 mg 1x/j 12 ± 2 jours	*p*	Rivaroxaban 10 mg 1x/j 12 ± 2 jours	Énoxaparine 40 mg 1x/j 12 ± 2 jours	*p*
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 %)	
Evénements hémorragiques majeurs	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

L'analyse poolée des résultats des études de phase III confirme les données obtenues au cours des différentes études en termes de réduction des ETEV totaux, des ETEV majeurs et des ETEV symptomatiques avec rivaroxaban 10 mg par rapport à l'énoxaparine 40 mg, en une prise quotidienne.
En plus du programme de phase III RECORD, une étude de cohorte ouverte, non interventionnelle, post-autorisation (XAMOS) a été conduite chez 17 413 patients ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique majeure de la hanche ou du genou, afin de comparer le rivaroxaban à d'autres traitements médicamenteux thromboprophylactiques (traitement conventionnel) dans les conditions réelles d'utilisation. Des ETEV symptomatiques sont survenus chez 57 patients (0,6 %) dans le groupe rivaroxaban (N = 8778) et chez 88 patients (1,0 %) dans le groupe traitement conventionnel (N = 8635 ; HR 0,63 ; IC à 95 % : 0,43 - 0,91) ; population d'analyse de la sécurité). Des événements hémorragiques majeurs sont survenus chez 35 patients (0,4 %) et 29 patients (0,3 %) dans le groupe rivaroxaban et traitement conventionnel respectivement (HR 1,10 ; IC à 95 % : 0,67 - 1,80). Ainsi, les résultats de cette étude non interventionnelle sont cohérents avec ceux des études pivots randomisées.

Traitement des TVP, des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP
Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récidives.
Plus de 12 800 patients ont été évalués dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice) et une

analyse poolée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été conduite. La durée globale de traitement combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP (les patients présentant une EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.
Au cours des 3 premières semaines de traitement de la TVP aiguë, le rivaroxaban a été administré en deux prises par jour de 15 mg. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans l'étude Einstein PE, 4 832 patients atteints d'une EP aigüe ont été étudiés dans le cadre du traitement de l'EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.
Pour le traitement initial de l'EP aigüe, la dose a été de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans les deux études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement comparateur était l'énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours en association avec un anti-vitamine K jusqu'à atteindre un TQ/INR compris dans l'intervalle thérapeutique (≥ 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 récidives sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était, selon l'évaluation clinique de l'investigateur, de 6 ou 12 mois supplémentaires chez des patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois pour une thrombose veineuse. Le traitement par rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour a été comparé à un placebo.

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

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

Le critère principal d'efficacité était la récidive symptomatique d'ETEV, critère composite réunissant les récidives de TVP ou les EP fatales ou non fatales.

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

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

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

Population de l'étude	3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 1 731	Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 1 718
Récidive d'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 %)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

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

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

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

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

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

Population de l'étude	4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 2 419	Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 2 413
Récidive d'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 %)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Événements hémorragiques majeurs	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

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

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

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

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

Population de l'étude	8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
Récidive d'ETEV* 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 %)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Événements hémorragiques majeurs	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

***** $p < 0{,}0001$ (non-infériorité avec un HR prédéfini de 1,75) ; HR : 0,886 (0,661 - 1,186)

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

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

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

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

a) Rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour
***** $p < 0{,}0001$ (supériorité), HR : 0,185 (0,087 - 0,393)

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

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

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

* $p < 0,001$(supériorité) rivaroxaban 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)
** $p < 0,001$ (supériorité) rivaroxaban 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)
[+] Rivaroxaban 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), $p = 0,0009$ (nominal)
[++] Rivaroxaban 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,32 (0,18 - 0,55), $p < 0,0001$ (nominal)

En plus du programme de phase III EINSTEIN, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle (XALIA) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les récidives d'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et les décès. Au total, 5 142 patients atteints de TVP en phase aiguë ont été inclus pour étudier la tolérance à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant conventionnel dans des conditions réelles d'utilisation. Les taux des événements hémorragiques majeurs, de récidives d'ETEV et des décès toutes causes confondues observés avec le rivaroxaban ont été de 0,7 %, 1,4 % et 0,5 % respectivement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient différentes notamment l'âge, la présence d'un cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse ajustée selon un score de propension pré-spécifié a été utilisée pour ajuster les différences à l'inclusion, malgré cela, des facteurs de confusion résiduels sont susceptibles d'influencer les résultats. Les HRs ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récidives d'ETEV et les décès toutes causes confondues ont été de 0,77 (IC à 95 % : 0,40 - 1,50), 0,91 (IC à 95 % : 0,54 - 1,54) et 0,51 (IC à 95 % : 0,24 - 1,07) respectivement.
Ces résultats en pratique clinique sont cohérents avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

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

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

Dans le cadre d'une étude sponsorisée, menée par un investigateur indépendant, multicentrique, randomisée en ouvert avec adjudication en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients présentant des antécédents de thrombose auxquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (patients triple-positifs à l'ensemble des 3 tests antiphospholipides: anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été

arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements thromboemboliques survenus chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg [15 mg pour les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min] et 61, de la warfarine (INR 2.0- 3.0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés sous rivaroxaban (4 accidents ischémiques cérébraux et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés sous warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté des saignements majeurs.

Population pédiatrique
L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant le rivaroxaban dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des évènements thromboemboliques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.
L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et sa biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C_{max} du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg. Les comprimés de 2,5 mg et de 10 mg de rivaroxaban peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour. A des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, et de ce fait, la biodisponibilité du rivaroxaban, ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose. Ce phénomène est plus marqué à jeun qu'après une prise alimentaire. La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30 % et 40 %, à l'exception du jour de l'intervention et du jour suivant où la variabilité est plus élevée (70 %).
L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la C_{max} a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.
La biodisponibilité (ASC et C_{max}) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.

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

Distribution
Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92 % à 95 %, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le $V_{éq.}$ 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 tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.
La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*, protéine de résistance au cancer du sein).
Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intra-veineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

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

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

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

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

Insuffisance hépatique
Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child et Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child et Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.
Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale
Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4). Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.
Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.
L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

<u>Données pharmacocinétiques chez les patients</u>
Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban en prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) à la dose de 10 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique

(intervalle prédictif de 90%) 2 à 4 h et environ 24 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximale et minimale durant l'intervalle entre les doses) a été respectivement de 101 mcg/l (7 - 273) et 14 mcg/l (4 - 51).

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

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans l'indication de prévention primaire des ETEV 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique (E468)
Laurylsulfate de sodium (E487)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC transparent/ aluminium par boîtes de 5,10, 14, 28, 30, 98 ou 100 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimés.

Flacon en HDPE muni d'un bouchon sécurité-enfant en polypropylène blanc opaque et d'une pastille d'étanchéité par induction. Présentation de 30 ou 90 comprimés pelliculés.

Flacon en HDPE muni d'un bouchon à vis à fil continu en polypropylène blanc opaque et d'une pastille d'étanchéité par induction. Présentation de 500 comprimés pelliculés..

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

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

EU/1/20/1488/012-023

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 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 20,920 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)

Comprimés pelliculés de couleur rouge, ronds, biconvexes, d'environ 5,00 mm de diamètre, portant l'inscription « IL » sur une face et « 2 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes
La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour.

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

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

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

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

	Période de traitement	Posologie	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des	Jours 1 - 21	15 mg deux fois par jour	30 mg

récidives sous forme de TVP et d'EP	Jour 22 et suivants	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP	À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

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

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

Traitement des ETEV et prévention des récidives sous forme d'ETEV chez les enfants et les adolescents
Le traitement par Rivaroxaban Accord chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans doit être instauré après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale (voir rubrique 5.1).

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

- Poids corporel de 30 à 50 kg :
  Une dose de 15 mg de rivaroxaban une fois par jour est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.
- Poids corporel de 50 kg ou plus :
  Une dose de 20 mg de rivaroxaban une fois par jour est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.
- Pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 30 kg, il faut se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament disponible sur le marché contenant du rivaroxaban sous forme de granulés pour suspension buvable.

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

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

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

Relais des anti-vitamine K (AVK) par le rivaroxaban

- Prévention des AVC et des embolies systémiques :
  le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Rivaroxaban Accord doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est ≤ 3,0.
- Traitement d'une TVP, une EP et en prévention des récidives chez les adultes et traitement des ETEV et prévention des récidives dans la population pédiatrique :
  le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Rivaroxaban Accord doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5.

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

Relais du rivaroxaban par les anti-vitamine K (AVK)
Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais du rivaroxaban par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que le rivaroxaban peut contribuer à l'élévation de l'INR.
En cas de relais du rivaroxaban par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 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 le rivaroxaban et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Rivaroxaban Accord interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Rivaroxaban Accord (voir rubriques 4.5 et 5.2).

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

Relais des anticoagulants parentéraux par le rivaroxaban
Chez les patients adultes et pédiatriques recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par rivaroxaban 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 du rivaroxaban par les anticoagulants parentéraux
Arrêtez Rivaroxaban Accord et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral à l'heure à laquelle la dose suivante de rivaroxaban aurait dû être prise.

Populations particulières
Insuffisance rénale
Adultes :
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Rivaroxaban Accord 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 récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.
  Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).
  Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

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

Population pédiatrique :

- Enfants et adolescents atteints d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m^2) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire, selon les données disponibles chez les adultes et les données limitées disponibles dans la population pédiatrique (voir rubrique 5.2).
- Enfants et adolescents atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2) : Rivaroxaban Accord n'est pas recommandé car aucune donnée clinique n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
L'utilisation de Rivaroxaban Accord est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2). Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Personnes âgées
Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Poids
Aucun ajustement posologique pour les adultes (voir rubrique 5.2)
Pour les patients pédiatriques, la dose est déterminée en fonction du poids corporel.

Sexe
Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Patients bénéficiant d'une cardioversion
Rivaroxaban Accord peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion.
Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transœsophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 du rivaroxaban à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de rivaroxaban une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

Mode d'administration
Adultes
Rivaroxaban Accord est pour usage par voie orale.
Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2).

Ecrasement des comprimés
Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.
Le comprimé de Rivaroxaban Accord écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique (voir rubriques 5.2 et 6.6).

Enfants et adolescents pesant entre 30 et 50 kg
Rivaroxaban Accord est pour usage par voie orale.
Il doit être conseillé au patient d'avaler le comprimé avec un liquide. Le comprimé peut également être pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être pris à intervalles d'environ 24 heures.

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

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

Ecrasement des comprimés

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler les comprimés entiers, on utilisera un autre médicament disponible sur le marché, contenant du rivaroxaban sous forme de granulés pour suspension buvable.
Si la suspension buvable n'est pas immédiatement disponible, lorsque des doses de 15 mg ou de 20 mg de rivaroxaban sont prescrites, elles peuvent être préparées en écrasant le comprimé de 15 mg ou de 20 mg et en le mélangeant avec de l'eau ou de la compote de pomme juste avant l'utilisation et l'administration par voie orale.
Le comprimé écrasé peut également être administré par une sonde naso-gastrique ou une sonde de gastrostomie (voir rubriques 5.2 et 6.6).

4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes 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 étexilate, 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.

<u>Risque hémorragique</u>
Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Rivaroxaban Accord doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Rivaroxaban Accord doit être utilisé

avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Rivaroxaban Accord doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère (voir rubrique 4.9).

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

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

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

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

Insuffisance rénale
En cas d'insuffisance rénale sévère chez des patients adultes (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement.
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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, Rivaroxaban Accord doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).
Rivaroxaban Accord n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2) car aucune donnée clinique n'est disponible.

Interaction avec d'autres médicaments

L’utilisation de Rivaroxaban Accord n’est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l’itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, par ex.). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d’un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Aucune donnée clinique n’est disponible chez les enfants recevant de façon concomitante un traitementsystémique par de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.5).

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

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

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

Patients atteints de cancer
Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignements et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être évalué par rapport au risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer actif, en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant le traitement par le rivaroxaban.
Chez les patients atteints de néoplasmes malins à haut risque de saignements, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients porteurs de valves artificielles
Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé dans le cadre d’une thromboprophylaxie chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT). La sécurité et l’efficacité du rivaroxaban n’ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; aucune donnée ne permet donc d’établir que le rivaroxaban puisse maintenir une

anticoagulation appropriée dans cette population de patients. L'utilisation de Rivaroxaban Accord n'est pas recommandée chez ces patients.

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

Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire
Rivaroxaban Accord 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 du rivaroxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides

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

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire

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

Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible. Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu et il convient d'évaluer ce délai par rapport à l'urgence d'une procédure diagnostique.
Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péridural, il doit s'écouler au moins 2 fois la demi-vie du produit, c.-à-d. chez les patients adultes jeunes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (voir rubrique 5.2).
Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.
En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.
Aucune donnée n'est disponible concernant la synchronisation du placement ou retrait du cathéter neuraxialchez les enfants qui sont sous Rivaroxaban Accord. Dans ce cas, il convient d'arrêter le rivaroxaban et d'envisager une anticoagulation parentérale à courte durée d'action.

Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Rivaroxaban Accord 15 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'évaluation clinique du médecin.
Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.
Le traitement par Rivaroxaban Accord doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2).

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

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

Informations concernant les excipients

Rivaroxaban Accord contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « exempt de sodium ».

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

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

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

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

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la C_{max} moyenne du rivaroxaban L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque.
Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur

moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

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

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

Anticoagulants
Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.
Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

AINS/anti-agrégants plaquettaires
Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.
Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.
Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.
La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

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

Warfarine
Le passage de la warfarine, un anti-vitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de

Quick/INR (Néoplastine) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*) ont été additifs.
Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.
Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la C_{min} du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minime par le rivaroxaban pendant cette période.
Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban.

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban 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, Rivaroxaban Accord 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 du rivaroxaban 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, Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études pivots de phase III (voir Tableau 1).
Au total, 69 608 patients adultes inclus dans 19 études de phase III et 488 patients pédiatriques inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III ont été exposés au rivaroxaban.

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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe	3 997	10 mg	39 jours
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récidives	6 790	Jours 1-21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETEV et prévention des récidives sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxabanune fois par jour	12 mois
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine	31 mois

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	18 244	5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls	47 mois
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban
** Dans l'étude VOYAGER PAD

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

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

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6,8 % des patients	5,9 % des patients
Prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients présentant une affection médicale aigüe	12,6 % des patients	2,1 % des patients
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives	23 % des patients	1,6 % des patients
Traitement des ETEV et préventiondes récidives sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme etchez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % des patients

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	28 pour 100 patient-années	2,5 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA	22 pour 100 patient-années	1,4 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	6,7 pour 100 patient-années	0,15 pour 100 patient-années**
	8,38 pour 100 patient-années#	0,74 pour 100 patient-années*** #

* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués.
** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée
*** Une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée
# Dans l'étude VOYAGER PAD

Tableau résumant les effets indésirables
Les fréquences des effets indésirables rapportés avec le rivaroxaban chez les patients adultes et pédiatriques sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit
très fréquent (≥ 1/10)
fréquent (≥ 1/100, <1/10)
peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)
très rare (< 1/10000)
fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études de phase II et deux études de phase III menées dans la population pédiatrique

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire)[A] Thrombopénie			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique Œdème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie à éosinophiles	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements [A]	Sécheresse buccale			
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation des γ-GT[A]	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités[A]	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Œdème localisé[A]		
Investigations				
	Élévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A]			

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

A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)

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

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

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

Description de certains effets indésirables

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

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

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

Population pédiatrique
Traitement des ETEV et prévention des récidives d'ETEV
L'évaluation de la sécurité chez les enfants et les adolescents repose sur les données de sécurité issues de deux études de phase II et d'une étude de phase III ouvertes, contrôlées par un comparateur actif, menées chez des patients pédiatriques âgés de 0 à moins de 18 ans. Les résultats obtenus quant à la sécurité étaient généralement similaires entre le rivaroxaban et le comparateur dans les différents groupes d'âges pédiatriques. Globalement, le profil de sécurité chez les 412 enfants et adolescents traités par du rivaroxaban était semblable à celui observé dans la population adulte et cohérent entre les sous-groupes d'âges, bien que l'évaluation soit limitée par le faible nombre de patients.
Chez les patients pédiatriques, le mal de tête (très fréquent, 16,7 %), la fièvre (très fréquent, 11,7 %), l'épistaxis (très fréquent, 11,2 %), les vomissements (très fréquent, 10,7 %), la tachycardie (fréquent, 1,5 %), l'augmentation de la bilirubine (fréquent, 1,5 %) et l'augmentation de la bilirubine conjuguée (peu fréquent, 0,7 %) ont été rapportés plus fréquemment que chez les adultes. Comme cela a été le cas dans la population adulte, une ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquent) des adolescentes après l'apparition de leurs premières règles. La thrombocytopénie telle qu'observée pendant la période post-marketing dans la population adulte était fréquente (4,6 %) dans les études cliniques menées en pédiatrie. Les effets indésirables médicamenteux observés chez les patients pédiatriques étaient principalement d'intensité légère à modérée.

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

4.9 Surdosage

Chez les adultes, de rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toutecomplication hémorragique ou autre effet indésirables (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). Les données disponibles chez les enfants sont limitées. A des doses suprathérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu chez les adultes. Cependant, aucune donnée n'est disponible concernant les doses suprathérapeutiques chez les enfants. Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible pour les adultes, mais son utilisation n'est pas établie chez les enfants (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha). L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

Prise en charge des saignements
En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures chez les adultes. La demi-vie chez les enfants, qui estestimée selon des approches de modélisation de la population pharmacocinétique (popPK), est plus courte (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.
Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration soit d'un agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les adultes et chez les enfants traités par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (voir rubrique 5.1).

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action
Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus.

Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.

Effets pharmacodynamiques
Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban (r = 0,98), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants.
Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une TVP et d'une EP et pour la prévention des récidives, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 17 et 32 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour et entre 15 et 30 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour. Au nadir, les percentiles 5/95 étaient compris entre 14 et 24 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour (8 à 16 heures après la prise du comprimé) et entre 13 et 20 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (18 à 30 heures après la prise du comprimé).
Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant reçu du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) ont été compris entre 14 et 40 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 10 et 50 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités à 15 mg une fois par jour. Au nadir, (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 ont été compris entre 12 et 26 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 12 et 26 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités à 15 mg une fois par jour.
Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains (n=22), a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entrainé une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).
Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Les tests du TQ (réactif néoplastine), du TCA et de l'anti-Xa (réalisé avec un test quantitatif calibré) montrent une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques observées chez les enfants. La

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

Efficacité et sécurité cliniques

Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire
Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire.
Lors de l'étude pivot en double aveugle ROCKET AF, 14 264 patients ont reçu soit du rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 - 49 ml/min) soit de la warfarine dont la dose a été ajustée pour atteindre un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0). La durée médiane de traitement a été de 19 mois et la durée globale de traitement a atteint jusqu'à 41 mois.
34,9 % des patients ont été traités par acide acétylsalicylique et 11,4 % par des anti-arythmiques de classe III, dont l'amiodarone.

Le rivaroxaban a été non-inférieur à la warfarine quant à la fréquence de survenue des AVC et des embolies systémiques hors SNC (critère principal d'efficacité composite). Au sein de la population per protocole sous traitement, un évènement 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 présentés dans le tableau 4.
Parmi les patients du groupe warfarine, les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique (2,0 à 3,0) durant 55 % du temps en moyenne (médiane 58 % ; interquartiles 43 et 71). L'effet du rivaroxaban a été homogène au sein des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% de temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0), en quartiles de taille égale (p d'interaction = 0,74). Concernant les centres du quartile le plus élevé, le Hazard Ratio (HR) du rivaroxaban versus warfarine était de 0,74 (IC à 95 %, 0,49 à 1,12).

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

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

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

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

Population de l'étude	Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire[a)]		
Posologie	Rivaroxaban 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Warfarine ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	HR (IC à 95 %) Valeur de *p*
Evénements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Événements hémorragiques majeurs	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Décès par hémorragie*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hémorragie affectant un organe critique*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hémorragie intracrânienne*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Chute du taux d'hémoglobine*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusion de 2 unités ou plus de concentrés de globules rouges ou de sang total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalité toutes causes confondues	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

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

* Significatif

En plus de l'étude de phase III ROCKET AF, une étude de cohorte prospective, ouverte, mono-bras, non interventionnelle, post-autorisation (XANTUS) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les événements thromboemboliques et les événements hémorragiques majeurs. Au total, 6 704 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ont été inclus pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors système nerveux central (SNC) dans des conditions réelles d'utilisation. Dans l'étude XANTUS, le score CHADS2 moyen était de 1,9 et le score HAS-BLED moyen était de 2,0 tandis que dans l'étude ROCKET AF ces scores moyens étaient de 3,5 et 2,8 respectivement. L'incidence des événements hémorragiques majeurs a été de 2,1 pour 100 patient-années. Des hémorragies fatales ont été observées avec un taux de 0,2 pour 100 patient-années et des hémorragies intracrâniennes avec un taux de 0,4 pour 100 patient-années. Des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors SNC ont été observés avec un taux de 0,8 pour 100 patient-années.
Ces observations en pratique clinique sont cohérentes avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

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

Patients bénéficiant d'une cardioversion
Une étude prospective, exploratoire, multicentrique, randomisée, en ouvert avec évaluation en aveugle du critère principal (X-VERT) a été menée chez 1 504 patients (naïfs aux anticoagulants oraux et prétraités) atteints de fibrillation atriale non valvulaire devant bénéficier d'une cardioversion. Cette étude a comparé l'efficacité du rivaroxaban à un AVK à dose ajustée (randomisés 2:1), dans la prévention d'événements cardiovasculaires. Des stratégies de cardioversion guidée par ETO (1 - 5 jours de prétraitement) ou conventionnelle (au moins trois semaines de prétraitement) ont été employées. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité (tout accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire, embolie systémique hors SNC, infarctus du myocarde (IDM) et décès cardiovasculaire) est survenu chez 5 patients (0,5 %) dans le groupe rivaroxaban (n = 978) et chez 5 patients (1,0 %) dans le groupe AVK (N = 492 ; RR 0,50 ; IC à 95 % 0,15-1,73 ; population en intention de traiter modifiée). Le critère principal d'évaluation de la tolérance (saignement majeur) est survenu chez 6 patients (0,6 %) et 4 patients (0,8 %) dans le groupe rivaroxaban (N = 988) et le groupe AVK (N = 499), respectivement (RR 0,76 ; IC à 95 % 0,21-2,67 ; population d'évaluation de la tolérance). Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une tolérance comparables entre le groupe rivaroxaban et le groupe AVK dans le cadre de la cardioversion.

Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent
Une étude multicentrique, ouverte, randomisée (PIONEER AF-PCI) a été menée chez 2 124 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui ont bénéficié d'une ICP avec pose de stent pour le traitement d'une maladie athérosclérotique primitive afin de comparer la sécurité de deux schémas thérapeutiques du rivaroxaban et un schéma thérapeutique d'un AVK. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour une durée de traitement globale de 12 mois. Les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ont été exclus.
Le groupe 1 a reçu du rivaroxaban 15 mg une fois par jour (ou 10 mg une fois par jour chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) associé à un inhibiteur du récepteur P2Y12. Le groupe 2 a reçu du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour associé à une BAP (bithérapie antiplaquettaire, c.-à-d. du clopidogrel 75 mg [ou un autre inhibiteur du récepteur P2Y12] associé à l'acide acétylsalicylique [AAS]) à faible dose pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi du rivaroxaban 15 mg (ou 10 mg chez les patients avec une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) une fois par jour associé à l'AAS à faible dose. Le groupe 3 a reçu un AVK à dose ajustée associé à une BAP pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi d'un AVK à dose ajustée associé à l'AAS à faible dose.
Le critère principal d'évaluation de la sécurité, les saignements cliniquement significatifs, est survenu chez 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) et 167 (24,0 %) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement (HR 0,59 ; IC à 95 % 0,47-0,76 ; p<0,001 et HR 0,63 ; IC à 95 % 0,50-0,80 ; p<0,001, respectivement). Le critère secondaire d'évaluation (critère composite incluant les événements cardiovasculaires, les décès d'origine cardiovasculaire, l'IDM ou l'AVC) est survenu chez 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) et 36 (5,2 %) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement. Chacun des schémas thérapeutiques du rivaroxaban a montré une réduction significative du risque de saignement cliniquement significatif par rapport au schéma avec AVK chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent.
L'étude PIONEER AF-PCI avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité. Les données d'efficacité (y compris les événements thromboemboliques) dans cette population sont limitées.

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

Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP (les patients présentant une EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.
Au cours des 3 premières semaines de traitement de la TVP aiguë, le rivaroxaban a été administré en deux prises par jour de 15 mg. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans l'étude Einstein PE, 4 832 patients atteints d'une EP aigüe ont été étudiés dans le cadre du traitement de l'embolie pulmonaire et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était de 3,6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.
Pour le traitement initial de l'EP aigüe, la dose a été de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans les deux études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement comparateur était l'énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours en association avec un anti-vitamine K jusqu'à atteindre un TQ/INR compris dans l'intervalle thérapeutique (≥ 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 récidives sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était, selon l'évaluation clinique de l'investigateur, de 6 ou 12 mois supplémentaires chez des patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois pour une thrombose veineuse. Le traitement par rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour a été comparé à un placebo.

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

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

Le critère principal d'efficacité était la récidive symptomatique d'ETEV, critère composite réunissant les récidives de TVP ou les EP fatales ou non fatales.

Dans l'étude Einstein DVT (voir le tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ($p < 0,0001$ [test de non-infériorité] ;HR : 0,680 [0,443 - 1,042] ; $p = 0,076$ [test de supériorité]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été en faveur du rivaroxaban, avec un HR de 0,67 (IC à 95 % : 0,47 - 0,95, valeur nominale de $p = 0,027$). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 60,3 % du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 189 jours et durant 55,4 %, 60,1 % et 62,8 % du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le

groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récidives de TVP (p d'interaction = 0,932). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,69 (IC à 95 % : 0,35 - 1,35).

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

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

Population de l'étude	3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 1 731	Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 1 718
Récidive d'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 %)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

Dans l'étude Einstein PE (voir tableau 7), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ($p = 0,0026$ (test de non-infériorité) ;HR : 1,123 [0,749 - 1,684]. Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,849 (IC à 95 % : 0,633 - 1,139, valeur nominale de $p = 0,275$). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 63 % du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 215 jours

et durant 57 %, 62 % et 65 % du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récidives de TVP (p d'interaction = 0,082). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,642 (IC à 95 % : 0,277 - 1,484).

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

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

Population de l'étude	4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 2 419	Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 2 413
Récidive d'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 %)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Événements hémorragiques majeurs	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour
b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul
***** $p < 0,0026$ (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ;HR : 1,123 (0,749 - 1,684)

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

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

Population de l'étude	8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
Récidive d'ETEV* 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 %)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Événements hémorragiques majeurs	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

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

majeurs cliniquement pertinents), les taux ont été plus élevés chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour que chez les patients sous placebo.

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

Population de l'étude	1 197 patients, poursuite du traitement et prévention des récidives d'évènements thromboemboliques veineux	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
Récidive d'ETEV* 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
b) $p < 0{,}0001$ (supériorité),HR : 0,185 (0,087 - 0,393)

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

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

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

* $p < 0,001$(supériorité) rivaroxaban 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)
** $p < 0,001$ (supériorité) rivaroxaban 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)
[+] Rivaroxaban 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), $p = 0,0009$ (nominal)
[++] Rivaroxaban 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,32 (0,18 - 0,55), $p < 0,0001$ (nominal)

En plus du programme de phase III EINSTEIN, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle (XALIA) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les récidives d'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et les décès. Au total, 5 142 patients atteints de TVP en phase aiguë ont été inclus pour étudier la tolérance à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant conventionnel dans des conditions réelles d'utilisation. Les taux des événements hémorragiques majeurs, de récidives d'ETEV et des décès toutes causes confondues observés avec le rivaroxaban ont été de 0,7 %, 1,4 % et 0,5 % respectivement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient différentes notamment l'âge, la présence d'un cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse ajustée selon un score de propension pré-spécifié a été utilisée pour ajuster les différences à l'inclusion, malgré cela, des facteurs de confusion résiduels sont susceptibles d'influencer les résultats. Les HR ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récidives d'ETEV et les décès toutes causes confondues ont été de 0,77 (IC à 95 % : 0,40 - 1,50), 0,91 (IC à 95 % : 0,54 - 1,54) et 0,51 (IC à 95 % : 0,24 - 1,07) respectivement.
Ces résultats en pratique clinique sont cohérents avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

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

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

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

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

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

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

Le critère principal d’efficacité était la récidive sous forme d’ETEV symptomatiques. Le critère principal de tolérance était un critère composite associant saignement majeur et saignement non majeur cliniquement pertinent (SNMCP). Tous les critères d’efficacité et de sécurité ont été confirmés au niveau central par un comité indépendant soumis à l’aveugle quant à l’attribution du traitement. Les résultats d’efficacité et de sécurité sont présentés dans les Tableaux 11 et 12 ci-dessous.

Des récidives sous la forme d’ETEV sont survenues dans le groupe rivaroxaban chez 4 des 335 patients et, dans le groupe comparateur, chez 5 des 165 patients. Le critère composite réunissant saignement majeur et SNMCP a été rapporté chez 10 des 329 patients traités par le rivaroxaban (3%) et chez 3 des 162 patients traités par le comparateur (1.9%). Un bénéfice clinique net (récidive sous forme d’ETEV symptomatiques plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté dans le groupe rivaroxaban chez 4 des 335 patients et, dans le groupe comparateur, chez 7 des 165 patients. La normalisation de la charge thrombotique lors d’examens d’imagerie répétés est apparue chez 128 des

335 patients sous rivaroxaban et chez 43 des 165 patients recevant le comparateur. Ces résultats étaient généralement similaires entre les différents groupes d'âges. Dans le groupe rivaroxaban 119 enfants (36.2%) ont présenté un saignement apparu sous traitement contre 45 enfants (27.8%) dans le groupe comparateur.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique
L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant le rivaroxaban dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des évènements thromboemboliques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Les informations suivantes sont basées sur les données recueillies auprès des adultes.
Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.
L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas.
L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C_{max} du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg.
En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66 %. Lorsque les comprimés de 20 mg de rivaroxaban ont été pris avec des aliments, des

augmentations de 39 % de l'ASC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. Les comprimés de rivaroxaban 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 4.2). Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour en cas de prise à jeun. Pris avec des aliments, les comprimés de rivaroxaban 10 mg, 15 mg et 20 mg ont présenté des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose.
La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30 % et 40 %.
L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la C_{max} a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.
La biodisponibilité (ASC et C_{max}) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.
Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

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

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

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

Biotransformation et élimination
Chez les adultes, sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.
La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*, protéine de résistance au cancer du sein).
Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intra-veineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

Population pédiatrique
Aucune donnée spécifique aux enfants n'est disponible concernant le métabolisme. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse de rivaroxaban à des enfants n'est disponible. La CL estimée via un modèle de population PK chez les enfants (fourchette d'âges comprise entre 0 et < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrite au moyen d'une fonction allométrique, avec une moyenne de 8 L/h pour un sujet ayant un poids corporel de 82,8 kg. Les valeurs moyennes géométriques concernant les demi-vies (t1/2) du devenir du médicament estimées via un modèle de population PK diminuent au fur et à mesure que l'âge diminue et sont comprises entre 4,2 h chez les adolescents et 3 h environ chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, pour chuter à 1,9 et 1,6 h chez les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans et moins de 6 mois, respectivement.

Populations particulières

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

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

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

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

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

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

été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.
Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3).
Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale
Chez les adultes, il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.
Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.
L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4).
Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2).

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans l'indication de prévention des AVC et des embolies systémiques chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique (E468)
Laurylsulfate de sodium (E487)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC transparent/ aluminium par boîtes de 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimés.
Flacon en HDPE muni d'un bouchon sécurité-enfant en polypropylène blanc opaque et d'une pastille d'étanchéité par induction. Présentation de 30 ou 90 comprimés pelliculés.
Flacon en HDPE muni d'un bouchon à vis à fil continu en polypropylène blanc opaque et d'une pastille d'étanchéité par induction. Présentation de 500 comprimés pelliculés..

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

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

EU/1/20/1488/024-038

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 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 27,90 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)

Comprimés pelliculés de couleur rouge foncé, ronds, biconvexes, d'environ 6,00 mm de diamètre, portant l'inscription « IL3 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes

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

Le traitement par Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, 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 récidives sous forme de TVP et d'EP chez les adultes

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

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

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

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

	Période de traitement	Posologie	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des	Jours 1 - 21	15 mg deux fois par jour	30 mg

récidives sous forme de TVP et d'EP	Jour 22 et suivants	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP	À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

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

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

Traitement des ETEV et prévention des récidives sous forme d'ETEV chez les enfants et les adolescents
Le traitement par Rivaroxaban Accord chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans doit être instauré après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale (voir rubrique 5.1).

Pour les enfants et les adolescents, la dose est calculée en fonction du poids corporel :
- Poids corporel de 50 kg ou plus :
  Une dose de 20 mg de rivaroxaban une fois par jour est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.
- Poids corporel de 30 à 50 kg :
  Une dose de 15 mg de rivaroxaban une fois par jour est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.

Pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 30 kg, il faut se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament disponible sur le marché contenant du rivaroxaban sous forme de granulés pour suspension buvable.
Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose régulièrement réévaluée afin de s'assurer du maintien de la dose thérapeutique. Les ajustements de dose doivent être fait uniquement sur la base de changements du poids corporel.
Chez les enfants et les adolescents, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 mois. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 12 mois si cela s'avère cliniquement nécessaire. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants pour étayer une réduction de la dose après six mois de traitement. Le

rapport bénéfices- risques d'une poursuite du traitement au-delà de 3 mois doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récidive de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.

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

Relais des anti-vitamine K (AVK) par le rivaroxaban

- Prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Rivaroxaban Accord doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est ≤ 3,0.
- Traitement d'une TVP, une EP et en prévention des récidives chez les adultes et traitements des ETEV et prévention des récidives dans la population pédiatrique : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Rivaroxaban Accord doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5.

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

Relais du rivaroxaban par les anti-vitamine K (AVK)

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

En cas de relais du rivaroxaban par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 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 le rivaroxaban et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Rivaroxaban Accord interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Rivaroxaban Accord (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Population pédiatrique :

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

Relais des anticoagulants parentéraux par le rivaroxaban

Chez les patients adultes et pédiatriques recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par rivaroxaban 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 du rivaroxaban par les anticoagulants parentéraux
Arrêtez rivaroxaban et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de rivaroxaban aurait dû être prise.

Populations particulières
Insuffisance rénale
Adultes :
Chez les patients adultes 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, Rivaroxaban Accord 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 récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.
  Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).
  Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

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

Population pédiatrique
- Enfants et adolescents atteints d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m^2) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire, selon les données

disponibles pour les adultes et les données limitées disponibles chez les patients pédiatriques (voir rubrique 5.2).

- Enfants et adolescents atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2) : Rivaroxaban Accord n'est pas recommandé car aucune donnée clinique n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
L'utilisation de Rivaroxaban Accord est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2). Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Personnes âgées
Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Poids
Aucun ajustement posologique pour les adultes (voir rubrique 5.2)
Pour les patients pédiatriques, la dose est déterminée en fonction du poids corporel.

Sexe
Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Patients bénéficiant d'une cardioversion
Rivaroxaban Accord peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion.
Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transœsophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 du rivaroxaban à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de rivaroxaban une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Adultes

Rivaroxaban Accord est pour usage par voie orale.
Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2).

Ecrasement des comprimés

Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.
Le comprimé de Rivaroxaban Accord écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique (voir rubrique 5.2 et 6.6).

Enfants et adolescents pesant plus de 50 kg

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

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

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

Ecrasement des comprimés

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler les comprimés entiers, on utilisera un autre médicament disponible sur le marché, contenant du rivaroxaban sous forme de granulés pour suspension buvable.
Si la suspension buvable n'est pas immédiatement disponible, lorsque des doses de 15 mg ou de 20 mg de rivaroxaban sont prescrites, elles peuvent être préparées en écrasant le comprimé de 15 mg ou 20 mg et en le mélangeant avec de l'eau ou de la compote de pomme immédiatement avant l'utilisation et l'administration par voie orale.
Le comprimé écrasé peut être administré par une sonde naso-gastrique ou une sonde de gastrostomie (voir rubriques 5.2 et 6.6).

4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes 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 étexilate, 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.

<u>Risque hémorragique</u>
Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Rivaroxaban Accord doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Rivaroxaban Accord doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Rivaroxaban Accord doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère (voir rubrique 4.9).

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

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

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

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

Insuffisance rénale
En cas d'insuffisance rénale sévère (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. Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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, Rivaroxaban Accord doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).
Rivaroxaban Accord n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2) car aucune donnée clinique n'est disponible.

Interaction avec d'autres médicaments
L'utilisation de Rivaroxaban Accord n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, par ex.). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants recevant de façon concomitante un traitement systémique par de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 etde la P-gp (voir rubrique 4.5).

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

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

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

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

Patients atteints de cancer
Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignements et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être évalué par rapport au risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer actif, en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant le traitement par le rivaroxaban.
Chez les patients atteints de néoplasmes malins à haut risque de saignements, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

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

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

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides

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

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire
La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente.
Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 20 mg dans ces situations.
Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible. Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu et il convient d'évaluer ce délai par rapport à l'urgence d'une procédure diagnostique.
Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péridural, il doit s'écouler au moins 2 fois la demi-vie du produit, c.-à-d. chez les patients adultes jeunes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (voir rubrique 5.2).

Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.
En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.
Aucune donnée n'est disponible concernant la synchronisation du placement ou retrait du cathéter neuraxial chez les enfants qui sont sous Rivaroxaban Accord. Dans ce cas, il convient d'arrêter le rivaroxaban et d'envisager une anticoagulation parentérale à courte durée d'action.

Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales
Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2).

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

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

Informations concernant les excipients
Rivaroxaban Accord contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « exempt de sodium ».

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

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

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

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

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la C_{max} moyenne du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque.
Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban. L'interaction avec le fluconazole semble ne pas être cliniquement pertinente

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

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

Anticoagulants
Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.
Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

AINS/anti-agrégants plaquettaires
Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.
Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.
Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.
La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

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

Warfarine
Le passage de la warfarine, un anti-vitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Néoplastine) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*) ont été additifs.
Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le

TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.
Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la C_{min} du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minime par le rivaroxaban pendant cette période.
Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban.

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

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

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 du rivaroxaban 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, le rivaroxaban 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 du rivaroxaban 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, le rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études pivots de phase III (voir Tableau 1).
Au total, 69 608 patients adultes inclus dans 19 études de phase III et 488 patients pédiatriques inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III ont été exposées au rivaroxaban.

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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe	3 997	10 mg	39 jours
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récidives	6 790	Jours 1-21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETEV et prévention des récidives sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 mois
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine	31 mois

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	18 244	5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls	47 mois
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban
** Dans l'étude VOYAGER PAD

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

Tableau 2 : taux de survenue des saignements* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées dans la population adulte et pédiatrique

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6,8 % des patients	5,9 % des patients
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients présentant une affection médicale aigüe	12,6 % des patients	2,1 % des patients
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives	23 % des patients	1,6 % des patients
Traitement des ETEV et préventiondes récidives sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme etchez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % des patients

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	28 pour 100 patient-années	2,5 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA	22 pour 100 patient-années	1,4 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	6,7 pour 100 patient-années	0,15 pour 100 patient-années**
	8,38 pour 100 patient-années#	0,74 pour 100 patient-années*** #

* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués.
** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée
*** Une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée
# Dans l'étude VOYAGER PAD

Tableau résumant les effets indésirables
Les fréquences des effets indésirables rapportés avec le rivaroxaban chez les patients adultes et pédiatriques sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :
très fréquent (≥ 1/10)
fréquent (≥ 1/100, <1/10)
peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)
très rare (< 1/10000)
fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études pédiatriques de phase II et deux études pédiatriques de phase III

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire)[A] Thrombopénie			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique Œdème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie à éosinophiles	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements[A]	Sécheresse buccale			
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation des γ-GT[A]	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités[A]	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Œdème localisé[A]		
Investigations				
	Élévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A]			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante[A]		Pseudoanévrisme vasculaire[C]		

A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)

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

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

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

Description de certains effets indésirables

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

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

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

Population pédiatrique

Traitement des ETEV et prévention des récidives d'ETEV

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

Chez les patients pédiatriques, le mal de tête (très fréquent, 16,7 %), la fièvre (très fréquent, 11,7 %), l'épistaxis (très fréquent, 11,2 %), les vomissements (très fréquent, 10,7 %), la tachycardie (fréquent, 1,5 %), l'augmentation de la bilirubine (fréquent, 1,5 %) et l'augmentation de la bilirubine conjuguée (peu fréquent, 0,7 %) ont été rapportés plus fréquemment que chez les adultes. Comme cela a été le cas dans la population adulte, une ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquent) des adolescentes

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Chez les adultes, de rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). Les données disponibles chez les enfants sont limitées. À des doses suprathérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu chez les adultes. Cependant, aucune donnée n'est disponible concernant les doses suprathérapeutiques chez les enfants. Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible pour les adultes, mais son utilisation n'est pas établie chez les enfants (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha). L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures chez les adultes. La demi-vie chez les enfants, qui est estimée selon des approches de modélisation de la population pharmacocinétique (popPK), est plus courte (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.
Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration soit d'un agent spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les adultes et chez les enfants 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 adultes traités par le rivaroxaban. Il n'y apas d'expérience concernant l'utilisation de ces agents chez les enfants traités par rivaroxaban. En outre, il n'existe pas de justification scientifique sur des bénéfices potentiels ni d'expérience sur l'utilisation de l'agent hémostatique systémique, la desmopressine, chez les personnes traitées par le rivaroxaban. Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Effets pharmacodynamiques
Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban (r = 0,98), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants. Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une TVP et d'une EP et pour la prévention des récidives, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 17 et 32 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour et entre 15 et 30 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour. Au nadir, les percentiles 5/95 étaient compris entre 14 et 24 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour (8 à 16 heures après la prise du comprimé) et entre 13 et 20 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (18 à 30 heures après la prise du comprimé).

Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant reçu du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) ont été compris entre 14 et 40 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 10 et 50 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités à 15 mg une fois par jour. Au nadir (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 ont été compris entre 12 et 26 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 12 et 26 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités à 15 mg une fois par jour.
Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains (n=22), a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entrainé une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).
Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

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

<u>Efficacité et sécurité cliniques</u>

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

Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire.
Lors de l'étude pivot en double aveugle ROCKET AF, 14 264 patients ont reçu soit du rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 - 49 ml/min) soit de la warfarine dont la dose a été ajustée pour atteindre un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0). La durée médiane de traitement a été de 19 mois et la durée globale de traitement a atteint jusqu'à 41 mois.
34,9 % des patients ont été traités par acide acétylsalicylique et 11,4 % par des anti-arythmiques de classe III, dont l'amiodarone.

Le rivaroxaban a été non-inférieur à la warfarine quant à la fréquence de survenue des AVC et des embolies systémiques hors SNC (critère principal d'efficacité composite). Au sein de la population per protocole sous traitement, un évènement 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 présentés dans le tableau 4.
Parmi les patients du groupe warfarine, les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique (2,0 à 3,0) durant 55 % du temps en moyenne (médiane 58 % ; interquartiles 43 et 71). L'effet du rivaroxaban a été homogène au sein des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% de temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0-3,0), en quartiles de taille égale (p d'interaction = 0,74). Concernant les centres du quartile le plus élevé, le Hazard Ratio (HR) du rivaroxaban versus warfarine était de 0,74 (IC à 95 %, 0,49 à 1,12).
Les taux d'incidence des évènements constituant le critère principal de tolérance (évènements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents) ont été similaires dans les deux groupes de traitement (voir tableau 5).

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

Population de l'étude	Analyse de l'efficacité au sein de la population en ITT - Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire		
Posologie	Rivaroxaban 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Warfarine ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	HR (IC à 95 %) Valeur de *p*, test de supériorité
AVC et embolies systémiques hors SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
AVC, embolies systémiques hors SNC et décès d'origine vasculaire	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
AVC, embolies systémiques hors SNC, décès d'origine vasculaire et infarctus du myocarde	659 (5,24)	709 (5,65)	0.93 (0,83 - 1,03) 0,158
AVC	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolies systémiques hors SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarctus du myocarde	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

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

Population de l'étude	Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire[a)]		
Posologie	Rivaroxaban 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Warfarine ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	HR (IC à 95 %) Valeur de *p*
Événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Événements hémorragiques majeurs	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Décès par hémorragie*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hémorragie affectant un organe critique*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hémorragie intracrânienne*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Chute du taux d'hémoglobine*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusion de 2 unités ou plus de concentrés de globules rouges ou de sang total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345

Mortalité toutes causes confondues	208 (1,87	250 (2,21)	0.85 (0,70 - 1,02) 0,073

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

En plus de l'étude de phase III ROCKET AF, une étude de cohorte prospective, ouverte, mono-bras, non interventionnelle, post-autorisation (XANTUS) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les événements thromboemboliques et les événements hémorragiques majeurs. Au total, 6 704 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ont été inclus pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors système nerveux central (SNC) dans des conditions réelles d'utilisation. Dans l'étude XANTUS, le score CHADS2 moyen était de 1,9 et le score HAS-BLED moyen était de 2,0 tandis que dans l'étude ROCKET AF ces scores moyens étaient de 3,5 et 2,8 respectivement. L'incidence des événements hémorragiques majeurs a été de 2,1 pour 100 patient-années. Des hémorragies fatales ont été observées avec un taux de 0,2 pour 100 patient-années et des hémorragies intracrâniennes avec un taux de 0,4 pour 100 patient-années. Des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors SNC ont été observés avec un taux de 0,8 pour 100 patient-années.
Ces observations en pratique clinique sont cohérentes avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

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

Patients bénéficiant d'une cardioversion
Une étude prospective, exploratoire, multicentrique, randomisée, en ouvert avec évaluation en aveugle du critère principal (X-VERT) a été menée chez 1 504 patients (naïfs aux anticoagulants oraux et prétraités) atteints de fibrillation atriale non valvulaire devant bénéficier d'une cardioversion. Cette étude a comparé l'efficacité du rivaroxaban à un AVK à dose ajustée (randomisés 2:1), dans la prévention d'événements cardiovasculaires. Des stratégies de cardioversion guidée par ETO (1 - 5 jours de prétraitement) ou conventionnelle (au moins trois semaines de prétraitement) ont été employées. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité (tout accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire, embolie systémique hors SNC, infarctus du myocarde (IDM) et décès cardiovasculaire) est survenu chez 5 patients (0,5 %) dans le groupe rivaroxaban (N = 978) et chez 5 patients (1,0 %) dans le groupe AVK (N = 492 ; RR 0,50 ; IC à 95 % 0,15-1,73 ; population en intention de traiter modifiée). Le critère principal d'évaluation de la tolérance (saignement majeur) est survenu chez 6 patients (0,6 %) et 4 patients (0,8 %) dans le groupe rivaroxaban (N = 988) et le groupe AVK (N = 499), respectivement (RR 0,76 ; IC à 95 % 0,21-2,67 ; population d'évaluation de la

tolérance). Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une tolérance comparables entre le groupe rivaroxaban et le groupe AVK dans le cadre de la cardioversion.

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

Une étude multicentrique, ouverte, randomisée (PIONEER AF-PCI) a été menée chez 2 124 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui ont bénéficié d'une ICP avec pose de stent pour le traitement d'une maladie athérosclérotique primitive afin de comparer la sécurité de deux schémas thérapeutiques du rivaroxaban et un schéma thérapeutique d'un AVK. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour une durée de traitement globale de 12 mois. Les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ont été exclus.
Le groupe 1 a reçu du rivaroxaban 15 mg une fois par jour (ou 10 mg une fois par jour chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) associé à un inhibiteur du récepteur P2Y12. Le groupe 2 a reçu du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour associé à une BAP (bithérapie antiplaquettaire, c.-à-d. du clopidogrel 75 mg [ou un autre inhibiteur du récepteur P2Y12] associé à l'acide acétylsalicylique [AAS]) à faible dose pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi du rivaroxaban 15 mg (ou 10 mg chez les patients avec une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) une fois par jour associé à l'AAS à faible dose. Le groupe 3 a reçu un AVK à dose ajustée associé à une BAP pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi d'un AVK à dose ajustée associé à l'AAS à faible dose.
Le critère principal d'évaluation de la sécurité, les saignements cliniquement significatifs, est survenu chez 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) et 167 (24,0 %) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement (HR 0,59 ; IC à 95 % 0,47-0,76 ; $p < 0,001$ et HR 0,63 ; IC à 95 % 0,50-0,80 ; $p < 0,001$, respectivement). Le critère secondaire d'évaluation (critère composite incluant les événements cardiovasculaires, les décès d'origine cardiovasculaire, l'IDM ou l'AVC) est survenu chez 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) et 36 (5,2 %) patients dans les groupe 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 récidives sous forme de TVP et d'EP
Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récidives.
Plus de 12 800 patients ont été évalués dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice) et une analyse poolée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été conduite. La durée globale de traitement combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récidives 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 ou12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

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

Dans l'étude Einstein PE, 4 832 patients atteints d'une EP aigüe ont été étudiés dans le cadre du traitement de l'EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était de 3,6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.
Pour le traitement initial de l'EP aigüe, la dose a été de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans les deux études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement comparateur était l'énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours en association avec un anti-vitamine K jusqu'à atteindre un TQ/INR compris dans l'intervalle thérapeutique (≥ 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 récidives sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était, selon l'évaluation clinique de l'investigateur, de 6 ou 12 mois supplémentaires chez des patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois pour une thrombose veineuse. Le traitement par rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour a été comparé à un placebo.

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

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

Dans l'étude Einstein DVT (voir le tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ($p < 0,0001$ [test de non-infériorité] ;HR : 0,680 [0,443 - 1,042] ; $p = 0,076$ [test de supériorité]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été en faveur du rivaroxaban, avec un HR de 0,67 (IC à 95 % : 0,47 - 0,95, valeur nominale de $p = 0,027$). Les

valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 60,3 % du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 189 jours et durant 55,4 %, 60,1 % et 62,8 % du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récidives de TVP (p d'interaction = 0,932). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,69 (IC à 95 % : 0,35 - 1,35).

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

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

Population de l'étude	3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 1 731	Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 1 718
Récidive d'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 %)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

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

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

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

Population de l'étude	4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 2 419	Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 2 413
Récidive d'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 %)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Événements hémorragiques majeurs	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour
b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul
***** p < 0,0026 (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ;HR : 1,123 (0,749 - 1,684)

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

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

Population de l'étude	8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
Récidive d'ETEV* 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 %)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Événements hémorragiques majeurs	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

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

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

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

a) Rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour
$p < 0{,}0001$ (supériorité), HR : 0,185 (0,087 - 0,393)

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

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

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

* p < 0,001(supériorité) rivaroxaban 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)
** p < 0,001 (supériorité) rivaroxaban 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)
+ Rivaroxaban 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), p = 0,0009 (nominal)

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

En plus du programme de phase III EINSTEIN, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle (XALIA) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les récidives d'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et les décès. Au total, 5 142 patients atteints de TVP en phase aiguë ont été inclus pour étudier la tolérance à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant conventionnel dans des conditions réelles d'utilisation. Les taux des événements hémorragiques majeurs, de récidives d'ETEV et des décès toutes causes confondues observés avec le rivaroxaban ont été de 0,7 %, 1,4 % et 0,5 % respectivement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient différentes notamment l'âge, la présence d'un cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse ajustée selon un score de propension pré-spécifié a été utilisée pour ajuster les différences à l'inclusion, malgré cela, des facteurs de confusion résiduels sont susceptibles d'influencer les résultats. Les HR ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récidives d'ETEV et les décès toutes causes confondues ont été de 0,77 (IC à 95 % : 0,40 - 1,50), 0,91 (IC à 95 % : 0,54 - 1,54) et 0,51 (IC à 95 % : 0,24 - 1,07) respectivement.
Ces résultats en pratique clinique sont cohérents avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

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

Population pédiatrique

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

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

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

Le type d'ETEV ont été classés comme étant un ETEV lié au cathéter veineux central (ETEV-CVC ; 90/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 37/165 patients dans le groupe comparateur), des thromboses des veines et des sinus cérébraux (TVSC; 74/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 43/165 patients dans le groupe comparateur) et tout autre événement y compris une TVP et une EP (ETEV-non CVC; 171/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 85/165 patients dans le groupe comparateur). Le type de thrombose le plus fréquement représenté était un ETEV-non CVC chez les enfants âgés de 12 à < 18 ans (211 enfants, soit 76,4 %), une TVSC chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans et les enfants âgés de 2 à < 6 ans (48 enfants, soit 47,5 %, et 35 enfants, soit 50,7 %, respectivement) et un ETEV-CVC chez les enfants âgés de < 2 ans

(37 enfants, soit 68,5 %). Il n'y a pas eu d'enfant de < 6 mois présentant une TVSC dans le groupe rivaroxaban. 22 des patients ayant une TVSC avaient une infection du SNC (13 patients dans le groupe rivaroxaban et 9 patients dans le groupe comparateur).

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

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

Le critère principal d'efficacité était la récidive sous forme d'ETEV symptomatiques. Le critère principal de tolérance était un critère composite associant saignement majeur et saignement non majeur cliniquement pertinent (SNMCP). Tous les critères d'efficacité et de sécurité ont été confirmés au niveau central par un comité indépendant soumis à l'aveugle quant à l'attribution du traitement. Les résultats d'efficacité et de sécurité sont présentés dans les Tableaux 11 et 12 ci-dessous.

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

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

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

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

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

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

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

Le profil d'efficacité et de sécurité du rivaroxaban était largement similaire entre la population pédiatrique avec ETEV et la population adulte avec TVP/EP, néanmoins, la proportion de sujets

présentant un saignement était plus élevée dans la population pédiatrique avec ETEV comparé à la population adulte avec TVP/EP.

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

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

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant le rivaroxaban dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des évènements thromboemboliques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Les informations suivantes sont basées sur les données recueillies auprès des adultes.
Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.
L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas.
L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C_{max} du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg.
En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66 %. Lorsque les comprimés de 20 mg de rivaroxaban ont été pris avec des aliments, des augmentations de 39 % de l'ASC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée.
Les comprimés de rivaroxaban 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 4.2).

Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour en cas de prise à jeun. Pris avec des aliments, les comprimés de rivaroxaban 10 mg, 15 mg et 20 mg ont présenté des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose.
La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30 % et 40 %.
L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la C_{max} a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.
La biodisponibilité (ASC et C_{max}) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.
Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

Population pédiatrique
Les enfants ont reçu le comprimé de rivaroxaban ou la suspension buvable pendant ou peu de temps après leur repas ou leur alimentation, avec une quantité de liquide type afin de veiller à la bonne administration du médicament chez les enfants. Comme chez les adultes, le rivaroxaban est rapidement absorbé après administration orale sous forme de comprimé ou de granulés pour suspension buvable chez les enfants.
Aucune différence n'a été observée dans la vitesse d'absorption ou dans l'importance de l'absorption entre le comprimé et les granulés pour suspension buvable. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse à des enfants n'est disponible si bien qu'on ignore quelle est la biodisponibilité absolue du rivaroxaban chez les enfants. Une diminution de la biodisponibilité relative a été identifiée pour les doses croissantes (en mg/kg de poids corporel), ce qui suggère qu'il existe des limitations dans l'absorption pour les doses plus élevées, même lorsqu'elles sont prises avec de la nourriture.
Les comprimés de Rivaroxaban Accord 20 mg doivent être pris au cours de l'alimentation ou d'un repas (voir rubrique 4.2).

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

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

Biotransformation et élimination
Chez les adultes, sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.
La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*, protéine de résistance au cancer du sein).
Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intra-veineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

Population pédiatrique
Aucune donnée spécifique aux enfants n'est disponible concernant le métabolisme. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse de rivaroxaban à des enfants n'est disponible. La CL estimée via un modèle de population PK chez les enfants (fourchette d'âges comprise entre 0 et < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrite au moyen d'une fonction allométrique, avec une moyenne de 8 L/h pour un sujet ayant un poids corporel de 82,8 kg. Les valeurs moyennes géométriques concernant les demi-vies (t1/2) du devenir du médicament estimées via un modèle de population PK diminuent au fur et à mesure que l'âge diminue et sont comprises entre 4,2 h chez les adolescents et 3 h environ chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, pour chuter à 1,9 et 1,6 h chez les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans et moins de 6 mois, respectivement.

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

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

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

Différences inter-ethniques
Chez les adultes, aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban.
Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences inter-ethniques pertinentes sur l'exposition au rivaroxaban chez les enfants japonais, chinois ou asiatiques en dehors du Japon ou de la Chine par rapport à la population pédiatrique respective globale.

Insuffisance hépatique
Chez les patients cirrhotiques adultes atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée.
Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.
Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3).
Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale
Chez les adultes, il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.
Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.
L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4).
Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2).

Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) à la dose de 20 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90%) 2 à 4 h et environ 24 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) était respectivement de 215 mcg/l (22 - 535) et 32 mcg/l (6 - 239).
Chez les patients pédiatriques qui présentent des ETEV aigus et reçoivent du rivaroxaban ajusté en fonction du poids corporel induisant une exposition similaire à celle observée chez les adultes présentant une TVP et recevant une dose de 20 mg une fois par jour, les concentrations moyennes géométriques (intervalle de 90 %) aux intervalles entre les différents moments de prélèvement et représentant approximativement les concentrations maximales et minimales au cours des intervalles posologiques, sont résumés au Tableau 13.

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

Intervalles de temps								
1x/j.	**N**	**12 à < 18 ans**	**N**	**6 à < 12 ans**				
2,5-4 h post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				

2x/j.	**N**	**6 à < 12 ans**	**N**	**2 à < 6 ans**	**N**	**6 mois à < 2 ans**		
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
3x/j.	**N**	**2 à < 6 ans**	**N**	**0 à < 2 ans**	**N**	**6 mois à < 2 ans**	**N**	**0 à < 6 mois**
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

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

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

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans l'indication de prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents.
Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du

rivaroxaban (complications hémorragiques, par ex.). Une toxicité embryo-fœtale (fausse-couche post-implantatoire, retard/progression de l'ossification, tâches hépatiques multiples de couleur claire) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des taux plasmatiques cliniquement pertinents. Lors de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour la mère. Le rivaroxaban a été testé chez des rats juvéniles pendant une durée de traitement allant jusqu'à 3 mois et commençant au jour 4 après la naissance montrant une augmentation, non dose dépendante, d'hémorragies péri-insulaire. Aucun signe de toxicité spécifique à un organe cible n'a été observé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique (E468)
Laurylsulfate de sodium (E487)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E55)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC transparent/ aluminium par boîtes de 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées perforées pour délivrance à l'unité de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimés.
Flacon en HDPE muni d'un bouchon sécurité-enfant en polypropylène blanc opaque et d'une pastille d'étanchéité par induction. Présentation de 30 ou 90 comprimés pelliculés.
Flacon en HDPE muni d'un bouchon à vis à fil continu en polypropylène blanc opaque et d'une pastille d'étanchéité par induction. Présentation de 500 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

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

EU/1/20/1488/040-053

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimé pelliculé
Rivaroxaban Accord 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 20,92 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.
Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 27,90 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)

Rivaroxaban Accord 15 mg : comprimés pelliculés de couleur rouge, ronds, biconvexes, d'environ 5,00 mm de diamètre, portant l'inscription « IL » sur une face et « 2 » sur l'autre face.
Rivaroxaban Accord 20 mg : comprimés pelliculés de couleur rouge foncé, ronds, biconvexes, d'environ 6,00 mm de diamètre, portant l'inscription « IL3 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives 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 récidives 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 récidives sous forme de TVP et d'EP.

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

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

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

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

Le kit d'initiation de 4 semaines de traitement par Rivaroxaban Accord est destiné aux patients pour lesquels un changement de dose de15 mg deux fois par jour à 20 mg une fois par jour est prévu à partir du Jour 22 (voir rubrique 6.5).

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

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

Relais des anti-vitamine K (AVK) par le rivaroxaban
Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Rivaroxaban Accord doit être instauré une fois que le rapport international normalisé (INR) est ≤ 2,5.
Lors du passage des AVK au rivaroxaban, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de rivaroxaban. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de rivaroxaban et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5).

Relais du rivaroxaban par les anti-vitamine K (AVK)
Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais du rivaroxaban par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que le rivaroxaban peut contribuer à l'élévation de l'INR.
En cas de relais du rivaroxaban par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 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 le rivaroxaban et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Rivaroxaban Accord interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Relais des anticoagulants parentéraux par le rivaroxaban
Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par rivaroxaban 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 du rivaroxaban par les anticoagulants parentéraux
La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de rivaroxaban 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, Rivaroxaban Accord 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 récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.
  Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).
  Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

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

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

Personnes âgées
Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Poids
Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Sexe
Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

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

Mode d'administration
Rivaroxaban Accord est pour usage par voie orale.
Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2).

Ecrasement des comprimés
Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.
Le comprimé écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique (voir rubriques 5.2 et 6.6).

4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes 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 étexilate, 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 Rivaroxaban Accord doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Rivaroxaban Accord doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par rivaroxaban doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère (voir rubrique 4.9).

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

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8).
Toute chute inexpliquée 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. Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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, Rivaroxaban Accord doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

Interaction avec d'autres médicaments

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

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

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

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

Patients atteints de cancer
Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignements et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être évalué par rapport au risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer actif, en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant le traitement par le rivaroxaban.
Chez les patients atteints de néoplasmes malins à haut risque de saignements, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients porteurs de valves artificielles
Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé dans le cadre d’une thromboprophylaxie chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT). La sécurité et l’efficacité du rivaroxaban n’ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; aucune donnée ne permet donc d’établir que le rivaroxaban puisse maintenir une

anticoagulation appropriée chez cette population de patients. L'utilisation de Rivaroxaban Accord n'est pas recommandée chez ces patients.

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides

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

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

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire
La réalisation d'anesthésie neuraxiale (anesthésie rachidienne/péridurale) ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente.
Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 15 mg ou 20 mg dans ces situations.
Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible. Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu.
Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péridural, il doit s'écouler au moins 2 fois la demi-vie du produit, c.-à-d. chez les patients jeunes, au moins

18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (voir rubrique 5.2).
Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.
En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Rivaroxaban Accord 15 mg/Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

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

Réactions cutanées

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

Informations concernant les excipients

Rivaroxaban Accord contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « exempt de sodium ».

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

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

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

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la C_{max} moyenne du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

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

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

Anticoagulants

Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.
Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

AINS/anti-agrégants plaquettaires
Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.
Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.
Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.
La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

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

Warfarine
Le passage de la warfarine, un anti-vitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Néoplastine) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*) ont été additifs.
Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.

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

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

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

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 du rivaroxaban 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, le rivaroxaban 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 du rivaroxaban 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, le rivaroxaban 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 Rivaroxaban Accord.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études pivots de phase III (voir Tableau 1).

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

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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe	3 997	10 mg	39 jours
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récidives	6 790	Jours 1-21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETEV et prévention des récidives sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxabanune fois par jour	12 mois
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine	31 mois

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	18 244	5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls	47 mois
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban
** Dans l'étude VOYAGER PAD

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

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

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des événements thomboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6,8 % des patients	5,9 % des patients
Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aigüe	12,6 % des patients	2,1 % des patients
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives	23 % des patients	1,6 % des patients
Traitement des ETEV et préventiondes récidives sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % des patients

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	28 pour 100 patient-années	2,5 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA	22 pour 100 patient-années	1,4 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	6,7 pour 100 patient-années	0,15 pour 100 patient-années**
	8,38 pour 100 patient-années#	0,74 pour 100 patient-années*** #

* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués.
** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée*** Une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée
# Dans l'étude VOYAGER PAD

Tableau résumant les effets indésirables
Les fréquences des effets indésirables rapportés avec le rivaroxaban chez les patients adultes et pédiatriques sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :
très fréquent (≥ 1/10)
fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)
très rare (< 1/10000)
fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études pédiatriques de phase II et deux études pédiatriques de phase III

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire)[A], Thrombopénie			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique, Œdème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, Syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie à éosinophiles	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements[A]	Sécheresse buccale			
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation des γ-GT[A]	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités[A]	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Œdème localisé[A]		
Investigations				
	Élévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A]			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante[A]		Pseudoanévrisme vasculaire[C]		

A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)

B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives
C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques après un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)
* Une approche sélective prédéfinie du recueil des évènements indésirables a été utilisée dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable médicamenteux n'a été identifié à la suite de l'analyse de ces études.

Description de certains effets indésirables
En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation du rivaroxaban peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge des saignements »). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par rivaroxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.
Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.
Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ou une néphropathie liée aux anticoagulants ont été signalées sous rivaroxaban. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

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

4.9 Surdosage

Chez les adultes, de rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). A des doses suprathérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du

produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.
Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha).
L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

Prise en charge des saignements
En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.
Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration soit d'un agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique doit être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (voir rubrique 5.1).

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques
Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban (r = 0,98), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants.
Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une TVP et d'une EP et pour la prévention des récidives, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 17 et 32 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour et entre 15 et 30 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour. Au nadir, les percentiles 5/95 étaient compris entre 14 et 24 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour (8 à 16 heures après la prise du comprimé) et entre 13 et 20 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (18 à 30 heures après la prise du comprimé).
Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant reçu du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) ont été compris entre 14 et 40 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 10 et 50 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités à 15 mg une fois par jour. Au nadir, (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 ont été compris entre 12 et 26 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 12 et 26 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités à 15 mg une fois par jour.
Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains (n = 22), a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entrainé une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des

modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).
Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

Efficacité et sécurité cliniques

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

Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récidives 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 aigüe ont été étudiés dans le cadre du traitement de l'embolie pulmonaire et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur. Pour le traitement initial de l'EP aigüe, la dose a été de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans les deux études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement comparateur était l'énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours en association avec un anti-vitamine K jusqu'à atteindre un TQ/INR compris dans l'intervalle thérapeutique (≥ 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 récidives sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était, selon l'évaluation clinique de l'investigateur, de 6 ou 12 mois supplémentaires chez des patients

préalablement traités pendant 6 à 12 mois pour une thrombose veineuse. Le traitement par rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour a été comparé à un placebo.

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

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

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

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

Tableau 4 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein DVT

Population de l'étude	3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 1 731	Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 1 718
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 %)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

Dans l'étude Einstein PE (voir le tableau 5), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ($p = 0{,}0026$ (test de non-infériorité) ; 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 HR de 0,849 (IC à 95 % : 0,633 - 1,139, valeur nominale de $p = 0{,}275$). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 63 % du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 215 jours et durant 57 %, 62 % et 65 % du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récidives de TVP (p d'interaction = 0,082). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,642 (IC à 95 % : 0,277 - 1,484).

Le taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) a été légèrement plus faible dans le groupe de traitement rivaroxaban (10,3 % (249/2412)) que dans le groupe de traitement énoxaparine/AVK

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

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

Population de l'étude	4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 2 419	Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 2 413
Récidive d'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 %)
Evènements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Événements hémorragiques majeurs	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour
b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul
***** $p < 0,0026$ (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ;HR : 1,123 (0,749 - 1,684)Une analyse

poolée prédéfinie des résultats des études Einstein DVT et Einstein PE a été conduite (voir tableau 6).

Tableau 6 : Données d'efficacité et de tolérance de l'analyse poolée de phase III Einstein DVT et Einstein PE

Population de l'étude	8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
Récidive d'ETEV* 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 %)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Evénements hémorragiques majeurs	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

Dans l'étude Einstein Extension (voir tableau 7), le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour les critères principaux et secondaires d'efficacité. Concernant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs), une incidence numériquement plus élevée non significative a été observée chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour en comparaison au placebo.
Concernant le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents), les taux ont été plus élevés chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour que chez les patients sous placebo.

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

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

a) Rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour
* $p < 0{,}0001$ (supériorité),HR : 0,185 (0,087 - 0,393)

Dans l'étude Einstein Choice (voir le tableau 8), les traitements par rivaroxaban à 20 mg et à 10 mg ont tous deux été supérieurs au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique concernant le critère principal d'efficacité. Le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a donné des résultats similaires chez les patients traités par rivaroxaban à 20 mg et à 10 mg une fois par jour en comparaison au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique.

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

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

* $p < 0,001$(supériorité) rivaroxaban 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)
** $p < 0,001$ (supériorité) rivaroxaban 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)
[+] Rivaroxaban 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), $p = 0,0009$ (nominal)
[++] Rivaroxaban 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,32 (0,18 - 0,55), $p < 0,0001$ (nominal)

En plus du programme de phase III EINSTEIN, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle (XALIA) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les récidives d'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et les décès. Au total, 5 142 patients atteints de TVP en phase aiguë ont été inclus pour étudier la tolérance à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant conventionnel dans des conditions réelles d'utilisation. Les taux des événements hémorragiques majeurs, de récidives d'ETEV et des décès toutes causes confondues observés avec le rivaroxaban ont été de 0,7 %, 1,4 % et 0,5 % respectivement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient différentes notamment l'âge, la présence d'un cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse ajustée selon un score de propension pré-spécifié a été utilisée pour ajuster les différences à l'inclusion, malgré cela, des facteurs de confusion résiduels sont susceptibles d'influencer les résultats. Les HR ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récidives d'ETEV et les décès toutes causes confondues ont été de 0,77 (IC à 95 % : 0,40 - 1,50), 0,91 (IC à 95 % : 0,54 - 1,54) et 0,51 (IC à 95 % : 0,24 - 1,07) respectivement.
Ces résultats en pratique clinique sont cohérents avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

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

<u>Patients à haut risque d'évènements thromboemboliques présentant un syndrome des antiphospholipides positif aux trois tests</u>

Dans le cadre d'une étude sponsorisée, menée par un investigateur indépendant, multicentrique, randomisée en ouvert avec adjudication en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients présentant des antécédents de thrombose auxquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (patients triple-positifs à l'ensemble des 3 tests antiphospholipides: anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été

arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements thromboemboliques survenus chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg [15 mg pour les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min] et 61, de la warfarine (INR 2.0- 3.0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés sous rivaroxaban (4 accidents ischémiques cérébraux et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés sous warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté des saignements majeurs.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C_{max} du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg.

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

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

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

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

La biodisponibilité (ASC et C_{max}) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie

orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.
Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

Distribution
Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92 % à 95 %, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le $V_{éq.}$ 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 tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.
La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*, protéine de résistance au cancer du sein).
Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intra-veineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

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

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

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

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

Insuffisance hépatique
Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.
Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3).

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

<u>Données pharmacocinétiques chez les patients</u>
Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) à la dose de 20 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif

de 90 %) 2 à 4 h et environ 24 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) était respectivement de 215 mcg/l (22 - 535) et 32 mcg/l (6 - 239).

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique (E468)
Laurylsulfate de sodium (E487)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Kit d'initiation de traitement pour les 4 premières semaines de traitement :
Plaquettes thermoformées en PVC transparent/ aluminium dans un étui portefeuille contenant 49 comprimés pelliculés :

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

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

EU/1/20/1488/039

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Pologne

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malte

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelone, Espagne

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Pays-Bas

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 DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **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 Rivaroxaban Accord. L'objectif de ce matériel d'éducation est de sensibiliser au risque potentiel de saignement au cours du traitement par Rivaroxaban Accord 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 rivaroxaban
- 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 boite
    - De la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par Rivaroxaban Accord 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.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE DES COMPRIMÉS DE 2,5 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimés pelliculés
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés
196 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimés pelliculés
100 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

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

EU/1/20/1488/001-008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE POUR LES COMPRIMÉS DE 2,5 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimés
rivaroxaban

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

BOÎTE DE PLAQUETTES POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ (10 X 1 COMPRIMÉS) POUR LES COMPRIMÉS DE 2,5 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimés

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

PLAQUETTE POUR LES COMPRIMÉS DE 2,5 MG (PLAQUETTE-CALENDRIER)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimés
rivaroxaban

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

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

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimés pelliculés
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
500 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

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

EU/1/20/1488/009-011 (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon).

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)
SN (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)
NN (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE DES COMPRIMÉS DE 10 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 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 monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 comprimés pelliculés
10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimé pelliculé
100 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

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

EU/1/20/1488/012-020

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D’UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE POUR LES COMPRIMÉS DE 10 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 10 mg comprimés
rivaroxaban

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

BOÎTE DE PLAQUETTES POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ (10 x 1 COMPRIMÉ) POUR LES COMPRIMÉS DE 10 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 10 mg comprimés

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE POUR LES COMPRIMÉS DE 10 MG (PLAQUETTE-CALENDRIER DE 14 COMPRIMÉS)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 10 mg comprimés
rivaroxaban

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

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

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

BOÎTE EXTÉRIEURE ET ÉTIQUETTE DU FLACON HDPE POUR LES COMPRIMÉS DE 10 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 10 mg comprimés pelliculés
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
500 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

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

EU/1/20/1488/021-023 (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 10 mg (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon).

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon).

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)
SN (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)
NN (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LES COMPRIMÉS DE 15 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimés pelliculés
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
42 comprimés pelliculés
48 comprimé pelliculé
56 comprimé pelliculé
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimé pelliculé
100 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

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

EU/1/20/1488/024-035

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE POUR LES COMPRIMÉS DE 15 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimés
rivaroxaban

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

BOÎTE DE PLAQUETTES POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ (10 x 1 COMPRIMÉ, 100 X 1 COMPRIMÉ) POUR LES COMPRIMÉS DE 15 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimés

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE POUR LES COMPRIMÉS DE 15 MG (PLAQUETTE-CALENDRIER DE 14 COMPRIMÉS)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimés
rivaroxaban

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

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

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimés pelliculés
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
500 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

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

EU/1/20/1488/036-038 (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 15 mg (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon).

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)
SN (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)
NN (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LES COMPRIMÉS DE 20 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 20 mg comprimés pelliculés
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
42 comprimé pelliculé
56 comprimé pelliculé
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimé pelliculé
100 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

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

EU/1/20/1488/040-050

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE POUR LES COMPRIMÉS DE 20 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 20 mg comprimés
rivaroxaban

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

BOÎTE DE PLAQUETTES POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ (10 x 1 COMPRIMÉ, 100 X 1 COMPRIMÉ) POUR LES COMPRIMÉS DE 20 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 20 mg comprimés

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE POUR LES COMPRIMÉS DE 20 MG (PLAQUETTE-CALENDRIER DE 14 COMPRIMÉS)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 20 mg comprimés
rivaroxaban

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

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

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban 20 mg comprimés pelliculés
rivaroxaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
500 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

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

EU/1/20/1488/051-053 (applicable uniquement pour l'emballage extérieur, non applicable pour l'étiquetage du flacon)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 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 EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE DU KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT (42 COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 15 MG ET 7 COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 20 MG) (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 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 rouge foncé pour la semaine 4 contient 20 mg de rivaroxaban.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Chaque kit de 49 comprimés pelliculés contient :
42 comprimés pelliculés de 15 mg de rivaroxaban
7 comprimés pelliculés de 20 mg de rivaroxaban

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

Kit d'initiation de traitement

Ce kit d'initiation de traitement est uniquement destiné aux 4 premières semaines de traitement.

POSOLOGIE :
Jour 1 à 21 : Un comprimé de 15 mg deux fois par jour (un comprimé de 15 mg le matin et un le soir) pendant les repas.
A partir du Jour 22 : Un comprimé de 20 mg une fois par jour (pris à heure fixe chaque jour) pendant les repas.

Jour 1 à 21 : 15 mg 1 comprimé deux fois par jour (un comprimé de 15 mg le matin et un le soir) pendant les repas.
À 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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

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

EU/1/20/1488/039

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accordo 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 EXTÉRIEUR

ÉTUI PORTEFEUILLE DU KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT (42 COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 15 MG ET 7 COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 20 MG) (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 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 rouge foncé pour la semaine 4 contient 20 mg de rivaroxaban.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Chaque kit de 49 comprimés pelliculés contient :
42 comprimés pelliculés de 15 mg de rivaroxaban
7 comprimés pelliculés de 20 mg de rivaroxaban

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

Kit d'initiation de traitement

Ce kit d'initiation de traitement est uniquement destiné aux 4 premières semaines de traitement.

Jour 1 à 21 : 15 mg 1 comprimé deux fois par jour (un comprimé de 15 mg le matin et un le soir) pendant les repas.
À partir du Jour 22 : 20 mg 1 comprimé une fois par jour (pris à heure fixe chaque jour) pendant les repas.

POSOLOGIE et SCHÉMA 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).
À partir du Jour 22 : Un comprimé de 20 mg une fois par jour (pris à heure fixe chaque jour).

Initiation du traitement	Rivaroxaban Accord 15 mg deux fois par jour	3 premières semaines
Poursuite du traitement	Rivaroxaban Accord 20 mg une fois par jour	À partir de la semaine 4

Consultez votre médecin pour déterminer la suite de votre traitement.
À prendre pendant les repas.

Rivaroxaban Accord 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
Rivaroxaban Accord 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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure le Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

ÉTUI PORTEFEUILLE DU KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT (42 COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 15 MG ET 7 COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 20 MG)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimé
Rivaroxaban Accord 20 mg comprimé
rivaroxaban

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

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

Carte de Surveillance du Patient

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (cocher la case pour indiquer la dose prescrite)
Rivaroxaban Accordo 10 mg (cocher la case pour indiquer la dose prescrite)
Rivaroxaban Accord 15 mg (cocher la case pour indiquer la dose prescrite)
Rivaroxaban Accord 20 mg (cocher la case pour indiquer la dose prescrite)

- **Gardez toujours cette carte sur vous**
- **Montrez cette carte à tout médecin ou dentiste que vous consultez avant de commencer un traitement**

Je suis sous traitement anticoagulant par Rivaroxaban Accord (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 Rivaroxaban Accord.

Que faut-il savoir sur Rivaroxaban Accord ?

- Rivaroxaban Accord fluidifie le sang, ce qui vous protège de la formation de caillots sanguins dangereux pour la santé.
- Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord.
- Informez votre médecin que vous êtes traité par Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord, 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord ?

- Pour garantir une protection optimale, Rivaroxaban Accord
  - 2,5 mg peut être pris au cours ou en dehors des repas,
  - 10 mg peut être pris au cours ou en dehors des repas,
  - 15 mg doit être pris au cours des repas,
  - 20 mg doit être pris au cours des repas.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimé pelliculé
rivaroxaban

Veuillez 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 Rivaroxaban Accord et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rivaroxaban Accord
3. Comment prendre Rivaroxaban Accord
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rivaroxaban Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rivaroxaban Accord et dans quels cas est-il utilisé

Rivaroxaban Accord vous a été prescrit parce que
- un syndrome coronarien aigu vous a été diagnostiqué (un ensemble de maladies incluant crise cardiaque et angor instable, correspondant à un type de douleur thoracique sévère) et parce que votre prise de sang a montré une augmentation des enzymes cardiaques.
  Chez l'adulte, Rivaroxaban Accord réduit le risque de présenter à nouveau une crise cardiaque ou de décéder des suites d'une maladie liée au cœur ou aux vaisseaux sanguins.
  Rivaroxaban Accord vous sera prescrit avec un autre médicament. Ainsi, votre médecin vous demandera également de prendre :
  - de l'acide acétylsalicylique ou
  - de l'acide acétylsalicylique plus du clopidogrel ou de la ticlopidine.

  ou

- un risque élevé de présenter un caillot sanguin en raison d'une maladie coronarienne ou d'une maladie artérielle périphérique qui provoque des symptômes vous a été diagnostiqué.
  Chez l'adulte, Rivaroxaban Accord réduit le risque de présenter des caillots sanguins (événements athérothrombotiques).

Rivaroxaban Accord vous sera prescrit avec un autre médicament. Ainsi, votre médecin vous demandera également de prendre de l'acide acétylsalicylique.
Dans certains cas, si vous recevez Rivaroxaban Accord après une procédure consistant à désobstruer une artère rétrécie ou obstruée dans votre jambe pour restaurer la circulation sanguine, votre médecin pourra également vous prescrire du clopidogrel à prendre en plus de l'acide acétylsalicylique pendant une courte durée.

Rivaroxaban Accord contient une substance active appelée rivaroxaban et appartient à une classe de médicaments appelés antithrombotiques. Il agit en bloquant un facteur de la coagulation sanguine (le facteur Xa), réduisant ainsi la tendance du sang à former des caillots.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rivaroxaban Accord

Ne prenez jamais Rivaroxaban Accord
- si vous êtes allergique au rivaroxaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6 de cette notice)
- si vous êtes sujet à des saignements excessifs
- si vous avez une maladie ou une prédisposition au niveau d'un organe qui augmente les risques de saignements importants (par exemple un ulcère de l'estomac, une blessure ou un saignement dans le cerveau, une intervention chirurgicale récente du cerveau ou des yeux)
- si vous prenez déjà des médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), sauf lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte
- si vous avez un syndrome coronarien aigu et que vous avez déjà eu un saignement ou un caillot sanguin dans le cerveau (accident vasculaire cérébral, AVC)
- si vous avez une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique et que vous avez déjà présenté un saignement au niveau du cerveau (accident vasculaire cérébral) ou un blocage des petites artères amenant le sang aux tissus profonds du cerveau (AVC lacunaire) ou un caillot de sang dans le cerveau (AVC lacunaire ischémique, non lacunaire) au cours du mois précédent
- si vous présentez une maladie du foie augmentant les risques de saignement
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Si vous êtes dans l'une de ces situations, **ne prenez pas Rivaroxaban Accord et prévenez votre médecin**.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rivaroxaban Accord.
À part l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel ou la ticlopidine, Rivaroxaban Accord ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang, tels que le prasugrel ou le ticagrélor.

Faites attention avec Rivaroxaban Accord

- 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 Rivaroxaban Accord »)
  - 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) ou des tumeurs localisées dans l'estomac, les intestins, l'appareil génital ou l'appareil urinaire
  - anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
  - maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie) ou antécédents de saignement dans les poumons
  - âge supérieur à 75 ans
  - poids inférieur à 60 kg
  - si vous présentez une maladie coronarienne accompagnée d'une insuffisance cardiaque sévère symptomatique

- si vous avez une valve cardiaque artificielle
- si vous savez que vous présentez une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin ; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié

Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accordo 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord **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 Rivaroxaban Accord
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

- **Si vous prenez**
  - certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau
  - des comprimés de kétoconazole (utilisés pour traiter le syndrome de Cushing – lorsque le corps produit une quantité trop importante de cortisol)
  - certains médicaments contre les infections bactériennes (clarithromycine, érythromycine, par ex.)
  - certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.)
  - d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (par ex., l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, le prasugrel et le ticagrélor (voir « Avertissements et précautions »))
  - des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.)
  - de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque
  - certains médicaments utilisés pour traiter la dépression (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]).

  Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Accord car l'effet de Rivaroxaban Accord pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord car l'effet de Rivaroxaban Accord pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Rivaroxaban Accord et si une surveillance étroite est nécessaire.

Grossesse et allaitement
Ne prenez pas de Rivaroxaban Accord si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Rivaroxaban Accord. 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
Rivaroxaban Accord peut être à l'origine de sensations vertigineuses (effet indésirable fréquent) ou d'évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas, ne roulez pas à vélo ou n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous êtes sujets à ces symptômes.

Rivaroxaban Accord contient du lactose et du sodium
Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Rivaroxaban Accord

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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord écrasé en utilisant une sonde gastrique.

Rivaroxaban Accord vous sera prescrit avec un autre médicament.
Ainsi, votre médecin vous demandera également de prendre de l'acide acétylsalicylique. Si l'on vous prescrit Rivaroxaban Accord après un syndrome coronarien aigu, votre médecin vous demandera également de prendre de la ticlopidine.
Si vous recevez Rivaroxaban Accord après une procédure consistant à désobstruer une artère rétrécie ou obstruée dans votre jambe pour restaurer la circulation sanguine, votre médecin pourra également vous prescrire du clopidogrel à prendre en plus de l'acide acétylsalicylique pendant une courte durée.

Votre médecin vous indiquera quelle dose de ces médicaments vous devez prendre (habituellement entre 75 et 100 mg d'acide acétylsalicylique par jour ou une dose quotidienne de 75 à 100 mg d'acide acétylsalicylique plus une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou une dose quotidienne standard de ticlopidine).

À quel moment commencer Rivaroxaban Accord
Le traitement par Rivaroxaban Accord après un syndrome coronarien aigu devra être débuté dès que possible après la stabilisation du syndrome coronarien aigu, au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le traitement anticoagulant parentéral (via injection) aurait normalement été arrêté.
Votre médecin vous dira quand commencer votre traitement par Rivaroxaban Accord si l'on vous a diagnostiqué une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique.
Votre médecin décidera de la durée de votre traitement.

Si vous avez pris plus de Rivaroxaban Accord que vous n'auriez dû
Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de comprimés de Rivaroxaban Accord. L'ingestion de trop de Rivaroxaban Accord augmente le risque de saignement.

Si vous oubliez de prendre Rivaroxaban Accord
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 Rivaroxaban Accord
Prenez Rivaroxaban Accord avec régularité et aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

N'arrêtez pas de prendre Rivaroxaban Accord 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, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments du même type réduisant la formation de caillots sanguins, Rivaroxaban Accord peut provoquer des saignements pouvant éventuellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être apparents.
Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- **Signes de saignement**

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une faiblesse d'un côté du corps, des vomissements, des convulsions, une diminution du niveau de conscience et une raideur de la nuque.
  Il s'agit d'une urgence médicale grave. Consultez immédiatement un médecin !)
- saignement abondant ou prolongé,
- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexpliqué, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine.

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

- **Signes de réactions cutanées sévères**

- une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique).
- une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies du sang et maladie systémique (syndrome DRESS).

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

- **Signes de réactions allergiques sévères**

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler; urticaire et difficultés respiratoires ; chute brutale de la pression artérielle.

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

Liste globale des effets indésirables éventuels

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

- diminution du nombre de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement

- saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (règles) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- saignement suite à une intervention chirurgicale
- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- altération du fonctionnement des reins (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- fièvre
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (fatigue, faiblesse), mal de tête, sensations vertigineuses,
- éruption cutanée, démangeaisons
- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (voir plus haut, les signes de saignement)
- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules qui permettent au sang de coaguler)
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang
- évanouissement
- malaise général
- accélération des battements cardiaques
- bouche sèche
- urticaire

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)
- saignement dans un muscle
- cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie)
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- gonflement localisé

- accumulation de sang (hématome) dans l'aine en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)
- accumulation d'éosinophiles, un type de globules blancs granulocytaires qui provoquent une inflammation des poumons (pneumonie à éosinophiles)

Fréquence indéterminée (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- saignement au niveau des reins, avec parfois présence de sang dans les urines, entraînant une incapacité des reins à fonctionner correctement (néphropathie liée aux anticoagulants)
- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une modification de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à un saignement)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rivaroxaban Accord

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée ou flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l’emballage et autres informations

Ce que contient Rivaroxaban Accord
- La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient 2,5 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont :

Noyau du comprimé :
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique (E468)
Laurylsulfate de sodium (E487)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage du comprimé :
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente Rivaroxaban Accord et contenu de l’emballage extérieur
Les comprimés pelliculés de Rivaroxaban Accord 2,5 mg sont ronds, de couleur jaune clair, biconvexes, d’environ 6,00 mm de diamètre, avec l’inscription « IL4 » sur une face et sans inscription sur l’autre.
Les comprimés pelliculés de Rivaroxaban Accord sont conditionnés sous plaquettes en PVC transparent/Aluminium dans les présentations suivantes :
- plaquettes de 28, 56, 98, 100, 168 ou 196 comprimés pelliculés ou
- plaquettes pour délivrance à l’unité de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé.

Les comprimés pelliculés de Rivaroxaban Accord sont également disponibles en flacons HDPE contenant 30, 90 ou 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

Fabricant

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Pologne

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malte

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelone, Espagne

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526 KV Utrecht,
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Notice : Information de l'utilisateur

Rivaroxaban Accord 10 mg comprimé pelliculé
rivaroxaban

Veuillez 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 Rivaroxaban Accord et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rivaroxaban Accord
3. Comment prendre Rivaroxaban Accord
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rivaroxaban Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rivaroxaban Accord et dans quels cas est-il utilisé

Rivaroxaban Accord contient une substance active appelée rivaroxaban et est utilisé chez l'adulte pour
- prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines suite à une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou. Votre médecin vous a prescrit ce médicament parce que, suite à une opération, le risque de formation de caillots sanguins est plus élevé.
- traiter les caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) et dans les vaisseaux sanguins de vos poumons (embolie pulmonaire), et prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos jambes et/ou de vos poumons.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord

Ne prenez jamais Rivaroxaban Accord

- 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 Rivaroxaban Accordo et prévenez votre médecin**.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rivaroxaban Accord.

Faites attention avec Rivaroxaban Accord

- si vous présentez un risque accru de saignement, ce qui pourrait être le cas dans les situations suivantes
  - insuffisance rénale modérée ou sévère, car l'état de votre fonction rénale peut avoir une influence sur la quantité de médicament pouvant agir dans votre corps
  - si vous prenez d'autres médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte (voir rubrique « Autres médicaments et Rivaroxaban Accord »)
  - 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) ou des tumeurs localisées dans l'estomac, les intestins, l'appareil génital ou l'appareil urinaire
    - anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
    - maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie), ou antécédents de saignement dans les poumons
- si vous avez une valve cardiaque artificielle
- si 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 savez que vous présentez une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié
- si votre médecin considère que votre pression artérielle est instable ou si un autre traitement ou une intervention chirurgicale pour enlever le caillot sanguin de vos poumons est prévu

Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Si vous prenez
- certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau ;
- des comprimés de kétoconazole (utilisés pour traiter le syndrome de Cushing – lorsque le corps produit une quantité trop importante de cortisol)
- certains médicaments contre les infections bactériennes (clarithromycine, érythromycine, par ex.)
- certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.) ;
- d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, par ex.) ;
- des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.) ;
- de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]).

Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Accord car l'effet de Rivaroxaban Accord pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord car l'effet de Rivaroxaban Accord pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Rivaroxaban Accord et si une surveillance étroite est nécessaire.

Grossesse et allaitement
Ne prenez pas de Rivaroxaban Accord si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Rivaroxaban Accord. 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
Rivaroxaban Accord peut être à l'origine de sensations vertigineuses (effet indésirable fréquent) ou d'évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas, ne roulez pas à vélo ou n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous êtes sujets à ces symptômes.

Rivaroxaban Accord contient du lactose et du sodium
Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Rivaroxaban Accord

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

Quelle quantité prendre

- Pour prévenir la formation de caillots dans les veines suite à une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou
  La dose recommandée est d'un comprimé de 10 mg de Rivaroxaban Accord une fois par jour.

- Pour traiter les caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes et les caillots sanguins qui se sont formés dans les vaisseaux sanguins de vos poumons, et pour prévenir la réapparition des caillots sanguins
  Après au moins 6 mois de traitement contre les caillots sanguins, la dose recommandée est soit d'un comprimé de 10 mg une fois par jour, soit d'un comprimé de 20 mg une fois par jour.
  Votre médecin vous a prescrit 10 mg de Rivaroxaban Accord une fois par jour.

Avalez le comprimé, de préférence avec de l'eau.
Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord écrasé en utilisant une sonde gastrique.

À quel moment prendre Rivaroxaban Accord
Prenez le comprimé chaque jour jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.
Essayez de prendre les comprimés à heure fixe chaque jour afin de ne pas risquer de les oublier.
Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devrez poursuivre le traitement.

Pour prévenir la formation de caillots dans les veines suite à une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou prenez le premier comprimé 6 à 10 heures après votre opération.
Si vous avez bénéficié d'une intervention chirurgicale importante de la hanche, le traitement durera généralement 5 semaines.
Si vous avez bénéficié d'une intervention chirurgicale importante du genou, le traitement durera généralement 2 semaines.

Si vous avez pris plus de Rivaroxaban Accord que vous n'auriez dû
Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de comprimés de Rivaroxaban Accord. L'ingestion de trop de Rivaroxaban Accord augmente le risque de saignement.

Si vous oubliez de prendre Rivaroxaban Accord
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 Rivaroxaban Accord
N'arrêtez pas de prendre Rivaroxaban Accord sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin car Rivaroxaban Accord 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, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments du même type visant à réduire la formation de caillots sanguins,, Rivaroxaban Accord peut provoquer des saignements pouvant éventuellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être apparents.

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

- **Signes de saignement**
- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une faiblesse d'un côté du corps, des vomissements, des convulsions, une diminution du niveau de conscience et une raideur de la nuque.
  Il s'agit d'une urgence médicale grave. Consultez immédiatement un médecin !)
- saignement abondant ou prolongé
- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexpliqué, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine**.**

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

- **Signes de réactions cutanées sévères**
  - une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique).
  - une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies hématologiques et maladie systémique (syndrome DRESS).

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

- **Signes de réactions allergiques sévères :**
  - gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler; urticaire et difficultés respiratoires ; chute brutale de la pression artérielle.

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

Liste globale des effets indésirables éventuels

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- diminution du nombre de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (règles) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- saignement suite à une intervention chirurgicale
- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- altération du fonctionnement des reins (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- fièvre
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (faiblesse, fatigue), mal de tête, sensations vertigineuses
- éruption cutanée, démangeaisons
- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (voir plus haut, les signes de saignement)

- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules qui permettent au sang de coaguler)
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang
- évanouissement
- malaise général
- accélération des battements cardiaques
- bouche sèche
- urticaire

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)
- saignement dans un muscle
- cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie)
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- gonflement localisé
- accumulation de sang (hématome) dans l'aine en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)
- accumulation d'éosinophiles, un type de globules blancs granulocytaires qui provoquent une inflammation des poumons (pneumonie à éosinophiles)

Fréquence indéterminée (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- saignement au niveau des reins, avec parfois présence de sang dans les urines, entraînant une incapacité des reins à fonctionner correctement (néphropathie liée aux anticoagulants)
- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une modification de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à un saignement)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rivaroxaban Accord

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée ou flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rivaroxaban Accord

- - La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient 10 mg de rivaroxaban.
- - Les autres composants sont :

Noyau du comprimé :
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique (E468)
Laurylsulfate de sodium (E487)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage du comprimé :
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Rivaroxaban Accord et contenu de l'emballage extérieur
Les comprimés pelliculés de Rivaroxaban Accord 10 mg sont ronds, biconvexes, de couleur rose clair à rose, d'environ 6,00 mm de diamètre, avec l'inscription « IL1 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.
Les comprimés pelliculés de Rivaroxaban Accord sont conditionnés sous plaquettes en PVC transparent/Aluminium, disponibles en :

- plaquette de 5, 10, 14, 28, 30, 98 ou 100 comprimés pelliculés ou
- plaquettes pour délivrance à l'unité de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé .

Les comprimés pelliculés de Rivaroxaban Accord sont également disponibles en flacons HDPE contenant 30, 90 ou 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

Fabricant

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Pologne

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Malte

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelone, Espagne

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526 KV Utrecht,
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

NOTICE : Information de l'utilisateur

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimé pelliculé
Rivaroxaban Accord 20 mg comprimé pelliculé
rivaroxaban

Veuillez 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 Rivaroxaban Accord et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rivaroxaban Accord
3. Comment prendre Rivaroxaban Accord
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rivaroxaban Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rivaroxaban Accord et dans quels cas est-il utilisé

Rivaroxaban Accord contient une substance active appelée rivaroxaban et est utilisé chez l'adulte pour
- prévenir la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins de votre cerveau (Accident Vasculaire Cérébral ou AVC) et dans les autres vaisseaux sanguins de votre corps si vous souffrez d'une irrégularité du rythme cardiaque appelée fibrillation atriale non valvulaire.
- traiter les caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) et dans les vaisseaux sanguins de vos poumons (embolie pulmonaire), et prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos jambes et/ou de vos poumons.

Rivaroxaban Accord est utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans et ayant un poids corporel de 30 kg ou plus pour :
- traiter les caillots sanguins et prévenir la réapparition de caillots dans les veines ou dans les vaisseaux sanguins des poumons, après un traitement initial d'au moins 5 jours avec des médicaments injectables utilisés pour traiter les caillots sanguins.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord

Ne prenez jamais Rivaroxaban Accord

- 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 Rivaroxaban Accord et prévenez votre médecin**.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rivaroxaban Accord.

Faites attention avec Rivaroxaban Accord

- si vous présentez un risque accru de saignement, ce qui pourrait être le cas dans les situations suivantes
  - insuffisance rénale sévère, chez les adultes, et insuffisance rénale modérée ou sévère chez les enfants et les adolescents, car l'état de votre fonction rénale peut avoir une influence sur la quantité de médicament pouvant agir dans votre corps
  - si vous prenez d'autres médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte (voir rubrique « Autres médicaments et Rivaroxaban Accord »)
  - 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) ou des tumeurs localisées dans l'estomac, les intestins, l'appareil génital ou l'appareil urinaire
    - anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
    - maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie) ou antécédents de saignement dans les poumons.
- si vous avez une valve cardiaque artificielle
- si 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 savez que vous présentez une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié

Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'injection ou le retrait du cathéter
    - prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes au niveau des intestins ou de la vessie après la fin de l'anesthésie car des soins urgents sont nécessaires.

Enfants et adolescents
Les comprimés de Rivaroxaban Accord **ne sont pas recommandés chez les enfants pesant moins de 30 kg.**
Il n'y a pas assez d'informations concernant l'utilisation de Rivaroxaban Accord chez l'enfant et l'adolescent, dans les indications précvues pour les adutes.

Autres médicaments et Rivaroxaban Accord
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Si vous prenez
- certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau
- des comprimés de kétoconazole (utilisés pour traiter le syndrome de Cushing – lorsque le corps produit une quantité trop importante de cortisol)
- certains médicaments contre les infections bactériennes (clarithromycine, érythromycine, par ex.)
- certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.)
- d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, par ex.)
- des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.)
- de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]).

Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Accord car l'effet de Rivaroxaban Accord pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord car l'effet de Rivaroxaban Accord pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Rivaroxaban Accord et si une surveillance étroite est nécessaire.

Grossesse et allaitement
Ne prenez pas de Rivaroxaban Accord si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Rivaroxaban Accord. 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
Rivaroxaban Accord peut être à l'origine de sensations vertigineuses (effet indésirable fréquent) ou d'évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas, ne roulez pas à vélo ou n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous êtes sujets à ces symptômes.

Rivaroxaban Accord contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Rivaroxaban Accord

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.

Rivaroxaban Accord doit être pris au cours des repas.
Avalez le(s) comprimé(s), de préférence avec de l'eau.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, discutez avec votre médecin des autres moyens de prendre Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord écrasé en utilisant une sonde gastrique.

Quelle quantité prendre

- **Adultes**

- Pour prévenir la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins du cerveau (Accident Vasculaire Cérébral - AVC) et les autres vaisseaux sanguins de votre corps
  La dose recommandée est d'un comprimé de 20 mg de Rivaroxaban Accord par jour.
  Si vous avez des problèmes rénaux, la dose peut être réduite à un comprimé de 15 mg de Rivaroxaban Accord par jour.

  Si vous avez besoin d'une intervention pour traiter les vaisseaux sanguins obstrués au niveau de votre cœur (appelée intervention coronaire percutanée - ICP avec la pose d'un stent), il existe des données limitées sur la réduction de la dose à un comprimé de Rivaroxaban Accord 15 mg une fois par jour (ou à un comprimé de Rivaroxaban Accord 10 mg une fois par jour dans le cas où vos reins ne fonctionnent pas correctement) en association avec un médicament antiplaquettaire tel que le clopidogrel.

- Pour traiter les caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes et les caillots sanguins qui se sont formés dans les vaisseaux sanguins de vos poumons, et pour prévenir la réapparition des caillots sanguins
  La dose recommandée est d'un comprimé de 15 mg de Rivaroxaban Accord deux fois par jour pendant les 3 premières semaines. Après ces 3 premières semaines de traitement, la dose recommandée est d'un comprimé de 20 mg de Rivaroxaban Accord par jour.

Après au moins 6 mois de traitement contre les caillots sanguins, votre médecin pourra décider de vous faire poursuivre le traitement avec soit un comprimé de 10 mg une fois par jour, soit un comprimé de 20 mg une fois par jour.
Si vous avez des problèmes rénaux et que vous prenez un comprimé de 20 mg de Rivaroxaban Accord par jour, votre médecin peut décider de réduire la dose après 3 semaines de traitement à un comprimé de 15 mg de Rivaroxaban Accord par jour si le risque de saignement est plus important que celui d'avoir un autre caillot sanguin.

- **Enfants et adolescents**

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

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

Prenez chaque dose de Rivaroxaban Accord avec une boisson (par exemple : de l'eau ou du jus) au cours d'un repas. Prenez les comprimés chaque jour environ à la même heure. Pensez à régler une alarme pour vous en rappeler.
Aux parents et aidants : veuillez suivre l'enfant afin de s'assurer que la totalité de la dose a été prise.

La dose de Rivaroxaban Accord étant basée sur le poids corporel, il est important de bien respecter les visites prévues chez le médecin, car un ajustement de la dose peut être nécessaire en fonction des changements de poids.
N'ajustez jamais la dose vous-même. Le médecin ajustera la dose si nécessaire.

Ne divisez pas le comprimé dans le but de donner une partie de dose d'un comprimé. Si une dose plus faible est nécessaire, utilisez l'autre présentation de rivaroxaban sous forme de granulés pour suspension buvable, disponible sur le marché.
Pour les enfants et les adolescents qui ne parviennent pas à avaler les comprimés entiers, il convient d'utiliser du rivaroxaban sous forme de granulés pour suspension buvable.
Si la suspension buvable n'est pas disponible, le comprimé de Rivaroxaban Accord peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pomme immédiatement avant l'administration. Ce mélange doit être suivi d'un repas. Si nécessaire, votre médecin pourra également administrer le comprimé de Rivaroxaban Accord écrasé par l'intermédiaire d'une sonde gastrique.

Si vous recrachez la dose ou vomissez

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

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

À quel moment prendre Rivaroxaban Accord
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 Rivaroxaban Accord à l'heure indiquée par votre médecin.

Si vous avez pris plus de Rivaroxaban Accord que vous n'auriez dû
Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de comprimés de Rivaroxaban Accord. L'ingestion de trop de Rivaroxaban Accord augmente le risque de saignement.

Si vous oubliez de prendre Rivaroxaban Accord
- Adultes, enfants et adolescents :
  Si vous prenez un comprimé de 20 mg ou un comprimé de 15 mg une fois par jour et si vous avez oublié de prendre ce comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Ne prenez pas plus d'un comprimé dans la même journée pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez le comprimé suivant le lendemain, puis poursuivez normalement votre traitement en prenant un comprimé chaque jour.

- Adultes :
  Si vous prenez un comprimé de 15 mg deux fois par jour et si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Ne prenez pas plus de deux comprimés de 15 mg le même jour. Si vous avez oublié de prendre un comprimé, vous pouvez prendre deux comprimés de 15 mg simultanément pour atteindre la dose totale de deux comprimés (30 mg) par jour. Dès le lendemain, recommencez à prendre un comprimé de 15 mg deux fois par jour.

Si vous arrêtez de prendre Rivaroxaban Accord
N'arrêtez pas de prendre Rivaroxaban Accord sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin car Rivaroxaban Accord 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, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments du même type visant à réduire la formation de caillots sanguins, Rivaroxaban Accord peut provoquer des saignements pouvant éventuellement mettre la vie du patient

en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être apparents.

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

- **Signes d'un saignement**
- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une faiblesse d'un côté du corps, des vomissements, des convulsions, une diminution du niveau de conscience et une raideur de la nuque.
  Il s'agit d'une urgence médicale grave. Consultez immédiatement un médecin !)
- saignement abondant ou prolongé,
- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexpliqué, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine.

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

- **Signes de réactions cutanées sévères**
- une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique).
- une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies hématologiques et maladie systémique (syndrome DRESS).

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

- **Signes de réactions allergiques sévères :**
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler; urticaire et difficultés respiratoires ; chute brutale de la pression artérielle.

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

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

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

- diminution du nombre de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (règles) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- saignement suite à une intervention chirurgicale

- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- altération du fonctionnement des reins (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- fièvre
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (fatigue, faiblesse), mal de tête, sensations vertigineuses
- éruption cutanée, démangeaisons
- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (voir plus haut, les signes de saignements)
- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules qui permettent au sang de coaguler)
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang
- évanouissement
- malaise général
- accélération des battements cardiaques
- bouche sèche
- urticaire

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)
- saignement dans un muscle
- cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie)
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- gonflement localisé
- accumulation de sang (hématome) dans l'aine en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)
- accumulation d'éosinophiles, un type de globules blancs granulocytaires qui provoquent une inflammation des poumons (pneumonie à éosinophiles)

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

- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- saignement au niveau des reins, avec parfois présence de sang dans les urines, entraînant une incapacité des reins à fonctionner correctement (néphropathie liée aux anticoagulants)
- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une modification de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à un saignement)

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

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

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rivaroxaban Accord

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée ou flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rivaroxaban Accord

- La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient 15 mg ou 20 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont :

Noyau du comprimé :
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique (E468)
Laurylsulfate de sodium (E487)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage du comprimé :
Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Rivaroxaban Accord et contenu de l'emballage extérieur
Les comprimés pelliculés de Rivaroxaban Accord 15 mg sont ronds, de couleur rouge, biconvexes, d'environ 5,00 mm de diamètre, avec l'inscription « IL » sur une face et « 2 » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Rivaroxaban Accord 15 mg sont conditionnés sous plaquettes en PVC transparent/Aluminium disponibles en :

- plaquette de 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 ou 100 comprimés ou
- plaquette pour délivrance à l'unité de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé.

Les comprimés pelliculés de Rivaroxaban Accord 15 mg sont également disponibles en flacons HDPE contenant 30, 90 ou 500 comprimés.

Rivaroxaban Accord 20 mg : comprimés pelliculés ronds, de couleur rouge foncé, biconvexes, d'environ 6,00 mm de diamètre, avec l'inscription « IL3 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Rivaroxaban Accord 20 mg sont conditionnés sous plaquettes en PVC transparent/Aluminium disponibles en :

- plaquette de 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés ou
- plaquette pour délivrance à l'unité de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé.

Les comprimés pelliculés de Rivaroxaban Accord 20 mg sont également disponibles en flacons HDPE contenant 30, 90 ou 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

Fabricant

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Pologne

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malte

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelone, Espagne

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526 KV Utrecht,
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

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

NOTICE : Information de l'utilisateur

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimés pelliculés
Rivaroxaban Accord 20 mg comprimés pelliculés

Kit d'initiation de traitement
A ne pas utiliser chez les enfants
rivaroxaban

Veuillez 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 Rivaroxaban Accord et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rivaroxaban Accord
3. Comment prendre Rivaroxaban Accord
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rivaroxaban Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rivaroxaban Accord et dans quels cas est-il utilisé

Rivaroxaban Accord 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.

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord

Ne prenez jamais Rivaroxaban Accord

- 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 Rivaroxaban Accord et prévenez votre médecin**.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Rivaroxaban Accord.

Faites attention avec Rivaroxaban Accord

- 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 Rivaroxaban Accord »)
  - 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) ou des tumeurs localisées dans l'estomac, les intestins, l'appareil génital ou l'appareil urinaire
    - anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
    - maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie) ou antécédents de saignement dans les poumons.
- si vous avez une valve cardiaque artificielle
- si 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 savez que vous présentez une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié

Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'injection ou le retrait du cathéter
    - prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes au niveau des intestins ou de la vessie après la fin de l'anesthésie car des soins urgents sont nécessaires.

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

Autres médicaments et Rivaroxaban Accord
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

- **Si vous prenez**
  - certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau
  - des comprimés de kétoconazole (utilisés pour traiter le syndrome de Cushing – lorsque le corps produit une quantité trop importante de cortisol)
  - certains médicaments contre les infections bactériennes (clarithromycine, érythromycine, par ex.)
  - certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.)
  - d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, par ex.)
  - des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.)
  - de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque
  - certains médicaments utilisés pour traiter la dépression (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]).

Si vous êtes dans l'une de ces situations, prévenez votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Accord car l'effet de Rivaroxaban Accord pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accord car l'effet de Rivaroxaban Accord pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Rivaroxaban Accord et si une surveillance étroite est nécessaire.

Grossesse et allaitement
Ne prenez pas de Rivaroxaban Accord si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Rivaroxaban Accord. 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
Rivaroxaban Accord peut être à l'origine de sensations vertigineuses (effet indésirable fréquent) ou d'évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).

Ne conduisez pas, ne roulez pas à vélo ou n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous êtes sujets à ces symptômes.

Rivaroxaban Accord contient du lactose et du sodium
Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Rivaroxaban Accord

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.

Rivaroxaban Accord doit être pris au cours des repas.
Avalez le(s) comprimé(s), de préférence avec de l'eau.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, discutez avec votre médecin des autres moyens de prendre Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord écrasé en utilisant une sonde gastrique.

Quelle quantité prendre
La dose recommandée est d'un comprimé de 15 mg de Rivaroxaban Accord deux fois par jour pendant les 3 premières semaines. Après ces 3 premières semaines de traitement, la dose recommandée est d'un comprimé de 20 mg de Rivaroxaban Accord une fois par jour.
Ce kit d'initiation de traitement par Rivaroxaban Accord 15 mg et 20 mg est uniquement destiné aux 4 premières semaines de traitement.
Une fois le kit terminé, poursuivre le traitement avec Rivaroxaban Accord 20 mg une fois par jour comme indiqué par votre médecin.

Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin peut décider de réduire la dose après 3 semaines de traitement à un comprimé de 15 mg de Rivaroxaban Accord par jour si le risque de saignement est plus important que celui d'avoir un autre caillot sanguin.

À quel moment prendre Rivaroxaban Accord
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 Rivaroxaban Accord que vous n'auriez dû
Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de comprimés de Rivaroxaban Accord. L'ingestion de trop de Rivaroxaban Accord augmente le risque de saignement.

Si vous oubliez de prendre Rivaroxaban Accord
- 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 Rivaroxaban Accord
N'arrêtez pas de prendre Rivaroxaban Accord sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin car Rivaroxaban Accord 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, Rivaroxaban Accord peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments du même type visant à réduire la formation de caillots sanguins, Rivaroxaban Accord peut provoquer des saignements pouvant éventuellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être apparents.

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

- **Signes de saignement**
- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une faiblesse d'un côté du corps, des vomissements, des convulsions, une diminution du niveau de conscience et une raideur de la nuque.
  Il s'agit d'une urgence médicale grave. Consultez immédiatement un médecin !)
- saignement abondant ou prolongé,

- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexpliqué, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine.

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

- **Signes de réactions cutanées sévères**
- une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique).
- une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies hématologiques et maladie systémique (syndrome DRESS).

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

- **Signes de réactions allergiques sévères**
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler; urticaire et difficultés respiratoires ; chute brutale de la pression artérielle.

Les fréquences de ces réactions allergiques sévèressont très rares (réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique; pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10 000) et peu fréquentes (Œdème de Quincke et œdème allergique ; pouvant toucher 1 personne sur 100).

Liste globale des effets indésirables éventuels

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

- diminution du nombre de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (règles) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- saignement suite à une intervention chirurgicale
- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- altération du fonctionnement des reins (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- fièvre
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (fatigue, faiblesse), mal de tête, sensations vertigineuses

- éruption cutanée, démangeaisons
- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
  - saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (voir plus haut, les signes de saignements)
- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules qui permettent au sang de coaguler)
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin)
- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang
- évanouissement
- malaise général
- accélération des battements cardiaques
- bouche sèche
- urticaire

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)
- saignement dans un muscle
- cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie)
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- gonflement localisé
- accumulation de sang (hématome) dans l'aine en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)
- accumulation d'éosinophiles, un type de globules blancs granulocytaires qui provoquent une inflammation des poumons (pneumonie à éosinophiles)

Fréquence indéterminée (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- insuffisance rénale suite à un saignement sévère
- saignement au niveau des reins, avec parfois présence de sang dans les urines, entraînant une incapacité des reins à fonctionner correctement (néphropathie liée aux anticoagulants)
- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une modification de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à un saignement)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rivaroxaban Accord

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée ou flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rivaroxaban Accord

- La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient soit 15 mg, soit 20 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont :

Noyau du comprimé :
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique (E468)
Laurylsulfate de sodium (E487)
Hypromellose 2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage du comprimé :

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose2910 (viscosité nominale 5,1 mPa.S) (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Rivaroxaban Accord et contenu de l'emballage extérieur
Rivaroxaban Accord 15 mg : comprimés pelliculés ronds, de couleur rouge, biconvexes, d'environ 5,00 mm de diamètre, avec l'inscription « IL » sur une face et « 2 » sur l'autre face.
Rivaroxaban Accord 20 mg : comprimés pelliculés ronds, de couleur rouge foncé, biconvexes, d'environ 6,00 mm de diamètre, avec l'inscription « IL3 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.
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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelone, 08039
Espagne

Fabricant

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Pologne

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malte

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelone, Espagne

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526 KV Utrecht,
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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