

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Films orodispersibles

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque film orodispersible contient 10 mg de rivaroxaban.

Excipient à effet connu

Chaque film orodispersible contient 0,125 mg d'hydroxystéarate de macrogolglycérol, voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Film orodispersible

Film fin rouge clair de forme rectangulaire, se dissolvant dans la bouche. Chaque film mesure environ 20 x 28 mm et a une épaisseur de 0,080 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou.

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte. (Voir rubrique 4.4 pour les patients atteints d'EP hémodynamiquement instable.)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention de la TEV chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou

La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban par voie orale une fois par jour. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale, à condition que l'hémostase soit établie.

La durée du traitement dépend du risque individuel de thromboembolie veineuse du patient, qui est déterminé par le type de chirurgie orthopédique.

- Pour les patients subissant une chirurgie majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée.
- Pour les patients subissant une chirurgie majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Rivaroxaban Koanaa immédiatement, puis poursuivre le lendemain avec une prise quotidienne comme auparavant.

Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP

La dose recommandée pour le traitement initial de la TVP ou de l'EP aiguës est de 15 mg deux fois par jour pendant les trois premières semaines, suivie de 20 mg une fois par jour pour la poursuite du traitement et la prévention de la récidive de TVP et d'EP.

Un traitement de courte durée (au moins 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque transitoires majeurs (c'est-à-dire une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme récent). Un traitement de plus longue durée doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée non liée à des facteurs de risque transitoires majeurs, une TVP ou une EP non provoquée, ou des antécédents de TVP ou d'EP récurrentes.

Lorsqu'une prévention prolongée de la TVP et de l'EP récurrentes est indiquée (après au moins 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP), la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour. Chez les patients chez lesquels

le risque de récidive de TVP ou d'EP est considéré comme élevé, par exemple ceux présentant des comorbidités compliquées ou ayant développé une récidive de TVP ou d'EP sous prévention prolongée par Rivaroxaban Koanaa à raison de 10 mg une fois par jour, une dose de Rivaroxaban Koanaa à raison de 20 mg une fois par jour doit être envisagée.

La durée du traitement et le choix de la dose doivent être individualisés après une évaluation minutieuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4).

	Période	Schéma posologique	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des récidives de TVP et d'EP	Jours 1 à 21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	À partir du 22e jour	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des récidives de TVP et d'EP	Après avoir suivi un traitement d'au moins 6 mois pour une TVP ou une EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

Si une dose est oubliée pendant la phase de traitement à raison de 15 mg deux fois par jour (jours 1 à 21), le patient doit prendre Rivaroxaban Koanaa immédiatement afin de garantir la prise de 30 mg de Rivaroxaban Koanaa par jour. Dans ce cas, deux films orodispersibles à 15 mg peuvent être pris en une seule fois. Le patient doit poursuivre le traitement normal à raison de 15 mg deux fois par jour comme recommandé le lendemain.

Si une dose est oubliée pendant la phase de traitement à raison d'une fois par jour, le patient doit prendre Rivaroxaban Koanaa immédiatement et poursuivre le lendemain avec la prise quotidienne recommandée. La dose ne doit pas être doublée le même jour pour compenser une dose oubliée.

Passage des antagonistes de la vitamine K (AVK) au Rivaroxaban Koanaa

Pour les patients traités pour une TVP, une EP et la prévention des récidives, le traitement par AVK doit être arrêté et

le traitement par Rivaroxaban Koanaa doit être instauré dès que l'INR est $\leq 2,5$.

Lors du passage des patients des AVK au Rivaroxaban Koanaa, les valeurs du rapport international normalisé (INR) seront faussement élevées après la prise de Rivaroxaban Koanaa. L'INR n'est pas

valable pour mesurer l'activité anticoagulante du Rivaroxaban Koanaa et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5).

Passage du Rivaroxaban Koanaa aux antagonistes de la vitamine K (AVK)

Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante pendant la transition du Rivaroxaban Koanaa aux AVK. Une anticoagulation adéquate et continue doit être assurée pendant toute transition vers un autre anticoagulant. Il convient de noter que le Rivaroxaban Koanaa peut contribuer à une élévation de l'INR.

Chez les patients passant du Rivaroxaban Koanaa aux AVK, les AVK doivent être administrés simultanément jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$. Pendant les deux premiers jours de la période de conversion, la posologie initiale standard des AVK doit être utilisée, suivie d'une posologie des AVK guidée par le test INR. Lorsque les patients sont sous Rivaroxaban Koanaa et sous AVK, le test INR ne doit pas être effectué moins de 24 heures après la dose précédente, mais avant la dose suivante de Rivaroxaban Koanaa. Une fois le traitement par Rivaroxaban Koanaa arrêté, le test INR peut être effectué de manière fiable au moins 24 heures après la dernière dose (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Passage d'un anticoagulant parentéral au Rivaroxaban Koanaa

Pour les patients recevant actuellement un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et commencer le Rivaroxaban Koanaa 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour la prochaine administration du médicament parentéral (par exemple, héparines de bas poids moléculaire) ou au moment de l'arrêt d'un médicament parentéral administré en continu (par exemple, héparine non fractionnée intraveineuse).

Passage du Rivaroxaban Koanaa à des anticoagulants parentéraux

Administrer la première dose d'anticoagulant parentéral au moment où la prochaine dose de Rivaroxaban Koanaa serait prise.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Les données cliniques limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 29 ml/min) indiquent que les concentrations plasmatiques de rivaroxaban sont significativement augmentées. Par conséquent, Rivaroxaban Koanaa doit être utilisé avec prudence chez ces patients. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

- Pour la prévention de la TEV chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) (voir rubrique 5.2).
- Pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention de la récidive de TVP et d'EP, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 29 ml/min) : les patients doivent être traités par 15 mg deux fois par jour pendant les 3 premières semaines. Par la suite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour, une réduction de la dose de 20 mg une fois par jour à 15 mg une fois par jour doit être envisagée si le risque évalué de saignement chez le patient l'emporte sur le risque de récidive de TVP et d'EP. La recommandation d'utiliser une dose de 15 mg est basée sur une modélisation pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans ce contexte clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Lorsque la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour, aucun ajustement de la dose recommandée n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Rivaroxaban Koanaa est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique associée à une coagulopathie et présentant un risque hémorragique cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques de classe B et C selon l'échelle de Child-Pugh (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Poids

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Sexe

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du Rivaroxaban Koanaa 10 mg, film orodispersible, chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, le Rivaroxaban Koanaa 10 mg, film orodispersible, n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Les films orodispersibles Rivaroxaban Koanaa 10 mg sont destinés à un usage oral et peuvent être pris avec ou sans nourriture, ainsi qu'avec ou sans eau (voir rubrique 5.2). Le film doit se désintégrer dans la bouche du patient avant d'être avalé avec la salive.

- a) Pour ouvrir le sachet, il doit être tenu avec le côté le plus court vers le haut, qui est marqué d'une flèche.
- b) Le sachet doit ensuite être ouvert en séparant délicatement les deux parties au niveau de la flèche. Chaque partie doit être tenue entre le pouce et l'index, en utilisant une main pour chaque partie.
- c) Les deux parties du sachet doivent être déchirées dans des directions opposées jusqu'à ce qu'elles soient complètement séparées. Le film orodispersible sera alors exposé et se trouvera sur l'une des moitiés du sachet.
- d) Le film orodispersible doit être retiré du sachet avec les doigts secs et placé directement sur la langue. La bouche du patient doit être vide. Le film orodispersible doit être pris immédiatement après l'ouverture du sachet.

Important : le film orodispersible ne doit pas être manipulé avec les mains mouillées.

4.3 Contre-indications

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

Saignement actif cliniquement significatif.

Lésion ou affection considérée comme présentant un risque significatif d'hémorragie majeure. Cela peut inclure une ulcération gastro-intestinale actuelle ou récente, la présence de néoplasmes malins à haut risque hémorragique, une lésion cérébrale ou médullaire récente, une chirurgie cérébrale, médullaire ou ophtalmique récente, une hémorragie intracrânienne récente, des varices œsophagiennes

connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, des anévrismes vasculaires ou des anomalies vasculaires intraspinales ou intracérébrales majeures.

Traitements concomitants par tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de changement de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel ouvert (voir rubrique 4.5).

Maladie hépatique associée à une coagulopathie et à un risque hémorragique cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques de classe B et C selon l'échelle de Child-Pugh (voir rubrique 5.2).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance clinique conforme à la pratique anticoagulante est recommandée pendant toute la durée du traitement.

Risque hémorragique

Comme pour les autres anticoagulants, les patients prenant Rivaroxaban Koanaa doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de saignement. Il est recommandé d'utiliser ce médicament avec prudence dans les situations présentant un risque accru d'hémorragie d'. L'administration de Rivaroxaban Koanaa doit être interrompue en cas d'hémorragie grave (voir rubrique 4.9).

Dans les études cliniques, des saignements muqueux (c'est-à-dire épistaxis, saignements gingivaux, gastro-intestinaux, génito-urinaires, y compris des saignements vaginaux anormaux ou des saignements menstruels accrus) et une anémie ont été observés plus fréquemment pendant le traitement à long terme par le rivaroxaban que pendant le traitement par AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, des tests de laboratoire visant à mesurer le taux d'hémoglobine/hématocrite pourraient être utiles pour détecter des saignements occultes et quantifier la pertinence clinique des saignements manifestes, selon ce qui est jugé approprié.

Plusieurs sous-groupes de patients, détaillés ci-dessous, présentent un risque accru de saignement. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe ou symptôme de complications hémorragiques et d'anémie après le début du traitement (voir rubrique 4.8). Chez les patients recevant Rivaroxaban Koanaa pour la prévention de la TEV après une arthroplastie élective de la hanche ou du genou, cela peut se faire par un examen physique régulier des patients, une observation attentive du drainage de la plaie chirurgicale et des mesures périodiques de l'hémoglobine. Toute baisse inexpliquée de l'hémoglobine ou de la pression artérielle doit conduire à la recherche d'un site de saignement.

Bien que le traitement par le rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance systématique de l'exposition, les concentrations de rivaroxaban mesurées à l'aide d'un dosage quantitatif calibré anti-facteur Xa peuvent être utiles dans des situations exceptionnelles où la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à éclairer les décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage et de chirurgie d'urgence (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban peuvent être considérablement augmentées (1,6 fois en moyenne), ce qui peut entraîner un risque accru de saignement.

Rivaroxaban Koanaa doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. Son utilisation 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 présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) recevant concomitamment d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban, Rivaroxaban Koanaa doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

Interactions avec d'autres médicaments

L'utilisation de Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement systémique concomitant par des antimycosiques azolés (tels que le kéroconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou des inhibiteurs de protéase du VIH (par exemple, le ritonavir). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques de rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (2,6 fois en moyenne), ce qui peut entraîner un risque accru de saignement (voir rubrique 4.5).

La prudence est de mise chez les patients traités concomitamment par des médicaments agissant sur l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS) et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire 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). Pour les patients présentant un risque de maladie gastro-intestinale ulcéruse, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubrique 4.5).

Autres facteurs de risque hémorragique

Comme pour les autres antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie, tels que :

- troubles hémorragiques congénitaux ou acquis
- hypertension artérielle sévère non contrôlée
- autres maladies gastro-intestinales sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par exemple, maladie inflammatoire de l'intestin, œsophagite, gastrite et reflux gastro-œsophagien)
- rétinopathie vasculaire
- bronchectasie ou antécédents d'hémorragie pulmonaire

Patients atteints d'un cancer

Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque accru d'hémorragie et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être mis en balance avec le risque d'hémorragie 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 situées dans le tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire ont été associées à un risque accru d'hémorragie pendant le traitement par le rivaroxaban.

Chez les patients atteints de néoplasmes malins présentant un risque élevé d'hémorragie, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients porteurs de prothèses valvulaires

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé pour la thromboprophylaxie chez les patients ayant récemment subi un remplacement valvulaire aortique par cathéter (TAVR). La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; par conséquent, aucune donnée ne permet d'affirmer que le rivaroxaban assure une anticoagulation adéquate chez cette population de patients. Le traitement par Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandé chez ces patients.

Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), y compris le rivaroxaban, ne sont pas recommandés chez les patients ayant des antécédents de thrombose et chez lesquels un syndrome des antiphospholipides a été diagnostiqué. En particulier chez les patients triple positifs (pour l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipines et les anticorps anti-béta-2-glycoprotéine I), le traitement par DOAC pourrait être associé à une augmentation des taux d'événements thrombotiques récurrents par rapport au traitement par antagoniste de la vitamine K.

Chirurgie de la fracture de la hanche

Le rivaroxaban n'a pas fait l'objet d'études cliniques interventionnelles chez des patients subissant une chirurgie pour fracture de la hanche afin d'évaluer son efficacité et son innocuité.

Patients atteints d'EP hémodynamiquement instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

Le rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients atteints d'embolie pulmonaire qui sont hémodynamiquement instables ou qui pourraient recevoir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, car la sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Anesthésie rachidienne/épidurale ou ponction

Lorsqu'une anesthésie neuraxiale (anesthésie rachidienne/péridurale) ou une ponction rachidienne/péridurale est pratiquée, les patients traités par des agents antithrombotiques pour la prévention des complications thromboemboliques courent le risque de développer un hématome péridural ou rachidien pouvant entraîner une paralysie prolongée ou permanente. Le risque de ces événements peut être accru par l'utilisation postopératoire de cathéters épidermiques à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase. Le risque peut également être accru par une ponction épidermique ou rachidienne traumatique ou répétée. Les patients doivent être surveillés fréquemment afin de détecter tout signe ou symptôme de troubles neurologiques (par exemple, engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement intestinal ou vésical). Si des troubles neurologiques sont constatés, un diagnostic et un traitement urgents sont nécessaires. Avant toute intervention neuraxiale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels par rapport aux risques chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être mis sous anticoagulants à titre prophylactique.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation concomitante du rivaroxaban et d'une anesthésie neuraxiale (péridurale/rachidienne) ou d'une ponction rachidienne, il convient de tenir compte du profil pharmacocinétique du rivaroxaban. La mise en place ou le retrait d'un cathéter péridural ou d'une ponction lombaire doit être effectué de préférence lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible (voir rubrique 5.2).

Au moins 18 heures doivent s'écouler après la dernière administration de rivaroxaban avant le retrait d'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, l'administration du rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Recommandations posologiques avant et après des procédures invasives et des interventions chirurgicales autres que les arthroplasties électives de la hanche ou du genou

Si une intervention invasive ou chirurgicale est nécessaire, le traitement par Rivaroxaban Koanaa 10 mg doit être arrêté au moins 24 heures avant l'intervention, si possible et sur la base du jugement clinique du médecin.

Si l'intervention ne peut être reportée, le risque accru de saignement doit être évalué par rapport à l'urgence de l'intervention.

Le traitement par Rivaroxaban Koanaa doit être repris dès que possible après l'intervention invasive ou chirurgicale, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait été établie, telle que déterminée par le médecin traitant (voir rubrique 5.2).

Population âgée

L'âge avancé peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 5.2).

Réactions dermatologiques

Des réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique et le syndrome DRESS, ont été rapportées lors de la surveillance post-commercialisation en association avec l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique 4.8). Les patients semblent présenter un risque maximal de développer ces réactions au début du traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient au cours des premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès l'apparition d'une éruption cutanée sévère (par exemple, étendue, intense et/ou avec formation de cloques) ou de tout autre signe d'hypersensibilité associé à des lésions muqueuses.

Informations sur les excipients

L'hydroxystéarate de macrogolglycérol peut provoquer des troubles gastriques et des diarrhées. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par unité posologique, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) ou de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois / 2,5 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,7 fois / 1,6 fois de la Cmax moyenne du rivaroxaban, avec des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques pouvant entraîner un risque accru de saignement. Par conséquent, l'utilisation de Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement systémique concomitant par des antimycosiques azolés tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole ou des inhibiteurs 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 fortement une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, soit le CYP3A4, soit la P-gp, devraient augmenter les concentrations plasmatiques de rivaroxaban dans une moindre mesure. La clarithromycine (500 mg deux fois par jour), par exemple, considérée comme un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,4 fois de la C_(max). L'interaction avec la clarithromycine n'est probablement pas cliniquement significative chez la plupart des patients, mais elle peut être potentiellement importante chez les patients à haut risque. (Pour les patients présentant une insuffisance rénale : 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 de l'ASC moyenne et de la C_(max) du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine n'est probablement pas cliniquement significative chez la plupart des patients, mais elle peut être potentiellement importante chez les patients à haut risque.

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

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,3 fois de la C_{max} moyenne. L'interaction avec le fluconazole n'est probablement pas cliniquement significative chez la plupart des patients, mais elle peut être potentiellement importante chez les patients à haut risque. (Pour les patients présentant une insuffisance rénale : voir la rubrique 4.4).

Compte tenu des données cliniques limitées disponibles sur la dronedarone, l'administration concomitante avec le rivaroxaban doit être évitée.

Anticoagulants

Après l'administration combinée d'énoxaparine (dose unique de 40 mg) et de rivaroxaban (dose unique de 10 mg), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TP, TCA). L'énoxaparine n'a pas affecté la pharmacocinétique du rivaroxaban. En raison du risque accru de saignement, la prudence est de mise si les patients sont traités concomitamment par d'autres anticoagulants (voir rubriques 4.3 et 4.4).

AINS/inhibiteurs de l'agrégation plaquetttaire

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après l'administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de 500 mg de naproxène. Néanmoins, certains individus peuvent présenter une réponse pharmacodynamique plus prononcée.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de 500 mg d'acide acétylsalicylique. Le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 mg) n'a pas montré d'interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été observée chez un sous-groupe de patients, qui n'était pas corrélée aux niveaux d'agrégation plaquetttaire, de P-sélectine ou de récepteurs GPIIb/IIIa.

La prudence est de mise chez les patients traités concomitamment par des AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) et des inhibiteurs de l'agrégation plaquetttaire, car ces médicaments augmentent généralement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

ISRS/IRSN

Comme avec d'autres anticoagulants, il est possible que les patients présentent un risque accru de saignement en cas d'utilisation concomitante avec des ISRS ou des IRSN en raison de leur effet rapporté sur les plaquettes. Lorsqu'ils ont été utilisés en concomitance dans le programme clinique sur le rivaroxaban, des taux numériquement plus élevés de saignements cliniquement significatifs, majeurs ou non, ont été observés dans tous les groupes de traitement.

Warfarine

Le passage des patients de la warfarine, un antagoniste de la vitamine K (INR 2,0 à 3,0), au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR 2,0 à 3,0) a augmenté le temps de prothrombine/INR (Neoplastin) de manière plus qu'additive (des valeurs individuelles d'INR pouvant atteindre 12 peuvent être observées), tandis que les effets sur le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et le potentiel de thrombine endogène étaient additifs.

Si l'on souhaite tester les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban pendant la période de conversion, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et l'Heptest peuvent être utilisés, car ces tests n'ont pas été affectés par la warfarine. Le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TP, l'aPTT, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ne reflétaient que l'effet du rivaroxaban.

Si l'on souhaite tester les effets pharmacodynamiques de la warfarine pendant la période de conversion, la mesure de l'INR peut être utilisée à la C_{min} du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente de rivaroxaban), car ce test est très peu affecté par le rivaroxaban à ce moment-là.

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 inducteur puissant du CYP3A4, a entraîné une diminution d'environ 50 % de l'ASC moyenne du rivaroxaban, accompagnée d'une diminution parallèle de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante du rivaroxaban avec d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de rivaroxaban. Par conséquent, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, sauf si le patient est étroitement surveillé pour détecter tout signe ou symptôme de thrombose.

Autres traitements concomitants

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lorsque le rivaroxaban a été co-administré avec le midazolam (substrat du CYP3A4), la digoxine (substrat du P-gp), l'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et du P-gp) ou l'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'inhibe ni n'induit aucune isoforme majeure du CYP telle que le CYP3A4.

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

Paramètres biologiques

Les paramètres de coagulation (par exemple, TP, TCA, HepTest) sont affectés comme prévu par 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. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En raison de la toxicité potentielle sur la reproduction, du risque intrinsèque de saignement et des preuves que le rivaroxaban traverse le placenta, Rivaroxaban Koanaa est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent éviter de tomber enceintes pendant le traitement par le rivaroxaban.

Allaitement

La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies chez les femmes qui allaitent. Les données chez l'animal indiquent que le rivaroxaban est sécrété dans le lait. Par conséquent, Rivaroxaban Koanaa est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Il convient de décider s'il faut arrêter l'allaitement ou arrêter/s'abstenir du traitement.

Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'homme pour évaluer les effets du rivaroxaban sur la fertilité. Une étude sur la fertilité masculine et féminine chez le rat n'a révélé aucun effet (voir rubrique 5.3).

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

Rivaroxaban Koanaa a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que syncope (fréquence : peu fréquente) et vertiges (fréquence : fréquente) ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi du rivaroxaban a été évaluée dans treize études pivots de phase III (voir tableau 1).

Au total, 69 608 patients adultes dans dix-neuf études de phase III et 488 patients pédiatriques 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 chez l'adulte et chez l'enfant

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou prothèse du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention de la TEV chez les patients atteints d'une maladie médicale	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 à 21 : 30 mg À partir du jour 22 : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement de la TEV et prévention de la récidive de la TEV chez les nouveau-nés à terme et les enfants âgés de moins de 18 ans après le début d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée en fonction du poids corporel pour obtenir 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 et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients après un SCA	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administrés avec soit AAS ou AAS plus clopidogrel ou ticlopidine	31 mois
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients atteints de coronaropathie/artériopathie périphérique	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

** D'après l'étude VOYAGER PAD

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant du rivaroxaban étaient des saignements (voir rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous) (Tableau 2). Les saignements les plus fréquemment rapportés étaient des épistaxis (4,5 %) et des hémorragies gastro-intestinales (3,8 %).

Tableau 2 : Taux d'événements hémorragiques* et d'anémie chez les patients exposés au rivaroxaban dans les études de phase III achevées chez l'adulte et l'enfant

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou	6,8 % des patients	5,9 % des patients
Prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients atteints d'une maladie médicale	12,6 % des patients	2,1 % des patients
TraITEMENT de la TVP, de l'EP et prévention de récidive	23 % des patients	1,6 % des patients
TraITEMENT de la TEV et prévention de la récidive de la TEV chez les nouveau-nés à terme et les enfants âgés de moins de 18 ans après le début d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % des patients
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire	28 pour 100 années-patients	2,5 pour 100 patients-années
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients après un SCA	22 pour 100 patients années	1,4 pour 100 patients années
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients atteints de coronaropathie/artériopathie périphérique	6,7 pour 100 années-patients	0,15 pour 100 années-patients**
	8,38 pour 100 années-patients [#]	0,74 pour 100 années-patients*** [#]

* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, signalés et évalués.

** Dans l'étude COMPASS, l'incidence de l'anémie est faible, car une approche sélective a été appliquée pour la collecte des événements indésirables.

*** Une approche sélective a été appliquée pour la collecte des événements indésirables.

D'après l'étude VOYAGER PAD

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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 d'organes (dans MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquentes ($\geq 1/10$)

fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

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

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

très rares ($< 1/10\,000$)

fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Tableau 3 : Tous les effets indésirables rapportés chez les patients adultes dans les études cliniques de phase III ou après la commercialisation* et dans deux études de phase II et deux études de phase III chez les patients pédiatriques

Fréquent	Peu fréquents	Rares	Très rare	Inconnu
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie (y compris les paramètres de laboratoire correspondants)	Thrombocytose (y compris augmentation du nombre de plaquettes) ^A , thrombocytopénie			
Troubles du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique, œdème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Troubles du système nerveux				
Vertiges, maux de tête	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Troubles oculaires				
Hémorragie oculaire (y compris hémorragie de l'œil conjonctivale)				
Troubles cardiaques				
	Tachycardie			
Troubles vasculaires				
Hypotension, hématome				
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Epistaxis, hémoptysie			Pneumonie éosinophile	
Troubles gastro-intestinaux				
Saignements gingivaux, hémorragies gastro-intestinales (y compris hémorragies rectales), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A	Sécheresse buccale			
Troubles hépatobiliaires				
Augmentation des transaminases	Insuffisance hépatique,	Ictère, augmentation de la bilirubine		

	augmentation de la bilirubine, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine ^A , augmentation de la GGT ^A	conjuguée (avec ou sans augmentation concomitante de l'ALT), cholestase, hépatite (y compris lésion hépatocellulaire)		
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés				
Prurit (y compris des cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanées	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS	
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleurs dans les extrémités ^A	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome compartimental secondaire à un saignement
Troubles rénaux et urinaires				
Hémorragie urogénitale (y compris hématurie et ménorragie ^B), insuffisance rénale (y compris augmentation du taux de créatinine sanguine, augmentation de l'urée sanguine)				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion, Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et réactions au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, diminution de la force et de l'énergie générales (y compris fatigue et asthénie)	Malaise (y compris malaise général)	Œdème localisé ^A		
Examens				
	Augmentation du LDH ^A , augmentation de la lipase ^A , augmentation de l'amylase ^A			
Blessures, empoisonnements et complications liées à l'intervention				
Hémorragie post-opératoire (y compris anémie)		Pseudo-anévrisme vasculaire ^C		

postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, sécrétion de la plaie ^A				
--	--	--	--	--

A : observé dans la prévention de la TEV chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou

B : observé dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives, très fréquentes chez les femmes

< 55 ans

C : observé comme peu fréquent dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients après un SCA (à la suite d'une intervention coronarienne percutanée)

* Une approche sélective préétablie pour la collecte des événements indésirables a été appliquée dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié après analyse de ces études.

Description de certains effets indésirables

En raison de son mode d'action pharmacologique, l'utilisation du rivaroxaban peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou manifeste provenant de n'importe quel tissu ou organe, pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, symptômes et la gravité (y compris l'issue fatale) varient en fonction 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 »). Dans les études cliniques, des saignements muqueux (c'est-à-dire épistaxis, saignements gingivaux, gastro-intestinaux, génito-urinaires, y compris des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et une anémie ont été observés plus fréquemment pendant le traitement à long terme par le rivaroxaban que pendant le traitement par les AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, des tests de laboratoire visant à mesurer le taux d'hémoglobine/hématocrite pourraient être utiles pour détecter les saignements occultes et quantifier la pertinence clinique des saignements manifestes, selon ce qui est jugé approprié. Le risque de saignements peut être accru chez certains groupes de patients, par exemple ceux présentant une hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou sous traitement concomitant affectant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être intensifiés et/ou prolongés.

Les complications hémorragiques peuvent se manifester par une faiblesse, une pâleur, des vertiges, des maux de tête ou un gonflement inexpliqué, une dyspnée et un choc inexpliqué. Dans certains cas, à la suite d'une anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels que des douleurs thoraciques ou une angine de poitrine ont été observés.

Des complications connues secondaires à des saignements graves, telles que le syndrome compartimental et l'insuffisance rénale due à une hypoperfusion, ou une néphropathie liée aux anticoagulants, ont été rapportées avec le rivaroxaban. Par conséquent, la possibilité d'une hémorragie doit être prise en compte lors de l'évaluation de l'état de tout patient sous anticoagulant.

Notification des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament est importante. Elle permet de surveiller en permanence le rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration indiqué à l'annexe V.

4.9 Surdosage

De rares cas de surdosage allant jusqu'à 1 960 mg ont été rapportés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement afin de détecter toute complication hémorragique ou autre effet

indésirable (voir la rubrique « Prise en charge des hémorragies »). En raison d'une absorption limitée, un effet plafond sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu à des doses suprathérapeutiques de 50 mg de rivaroxaban ou plus.

Un agent antagoniste spécifique (andexanet alfa) antagonisant l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban est disponible (voir le résumé des caractéristiques du produit de l'andexanet alfa).

L'utilisation de charbon activé pour réduire l'absorption en cas de surdosage de rivaroxaban peut être envisagée.

Prise en charge des saignements

En cas de complication hémorragique chez un patient sous rivaroxaban, la prochaine administration de rivaroxaban doit être retardée ou le traitement doit être interrompu, selon le cas. Le rivaroxaban a une demi-vie d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être individualisée en fonction de la gravité et de la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique approprié peut être utilisé si nécessaire, tel qu'une compression mécanique (par exemple en cas d'épistaxis sévère), une hémostase chirurgicale avec des procédures de contrôle des saignements, une réhydratation et un soutien hémodynamique, des produits sanguins (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, en fonction de l'anémie ou de la coagulopathie associée) ou des plaquettes.

Si le saignement ne peut être contrôlé par les mesures ci-dessus, il convient d'administrer soit un inhibiteur du facteur Xa (andexanet alfa), qui antagonise l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban, ou d'un agent procoagulant spécifique, tel qu'un concentré de complexe prothrombique (CCP), un concentré de complexe prothrombique activé (CCPA) ou le facteur VIIa recombinant (r-FVIIa).

Cependant, l'expérience clinique concernant l'utilisation de ces médicaments chez les personnes recevant du rivaroxaban est actuellement très limitée. La recommandation repose également sur des données non cliniques limitées. Une nouvelle administration de facteur VIIa recombinant doit être envisagée et ajustée en fonction de l'amélioration du saignement. En fonction de la disponibilité locale, une consultation avec un expert en coagulation doit être envisagée en cas de saignements importants (voir rubrique 5.1).

Le sulfate de protamine et la vitamine K ne devraient pas affecter l'activité anticoagulante du rivaroxaban. L'expérience avec l'acide tranexamique est limitée et il n'existe aucune expérience avec l'acide aminocaproïque et l'aprotinine chez les personnes recevant du rivaroxaban. Il n'existe aucune justification scientifique ni expérience concernant l'utilisation de la desmopressine hémostatique systémique chez les personnes recevant du rivaroxaban. En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le rivaroxaban ne devrait pas être 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, biodisponible par voie orale. L'inhibition du

facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de la coagulation sanguine, inhibant à la fois la formation de thrombine et le développement de 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'homme. Le temps de prothrombine (TP) est influencé par le rivaroxaban de manière dose-dépendante, avec une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques (valeur r égale à 0,98) si la néoplastine est utilisée pour le

dosage. D'autres réactifs donneraient des résultats différents. La lecture du TP doit être effectuée en secondes, car l'INR n'est calibré et validé que pour les coumarines et ne peut être utilisé pour aucun autre anticoagulant. Chez les patients subissant une chirurgie orthopédique majeure, les percentiles 5/95 pour le TP (Neoplastin) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c'est-à-dire au moment de l'effet maximal) variaient de 13 à 25 s (valeurs de référence avant la chirurgie : 12 à 15 s).

Dans une étude de pharmacologie clinique sur la réversion de la pharmacodynamique du rivaroxaban chez des sujets adultes en bonne santé (n = 22), les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types différents de PCC, un PCC à 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un PCC à 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X), ont été évalués. Le CCP à 3 facteurs a réduit les valeurs moyennes du temps de Neoplastin d'environ 1,0 seconde en 30 minutes, contre une réduction d'environ 3,5 secondes observée avec le CCP à 4 facteurs. En revanche, le CCP à 3 facteurs a eu un effet global plus important et plus rapide sur l'inversion des modifications de la génération de thrombine endogène que le CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).

Le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) et le test HepTest sont également prolongés de manière dose-dépendante ; cependant, ils ne sont pas recommandés pour évaluer l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban dans la pratique clinique courante.

Toutefois, si cela est cliniquement indiqué, les taux de rivaroxaban peuvent être mesurés à l'aide de tests quantitatifs calibrés anti-facteur Xa (voir rubrique 5.2).

Efficacité clinique et sécurité

Prévention de la TEV chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou

Le programme clinique sur le rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban dans la prévention de la TEV, c'est-à-dire la thrombose veineuse profonde (TVP) proximale et distale et l'embolie pulmonaire (EP) chez les patients subissant une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs. Plus de 9 500 patients (7 050 ayant subi une arthroplastie totale de la hanche et 2 531 ayant subi une arthroplastie totale du genou) ont été étudiés dans le cadre d'études cliniques contrôlées, randomisées, en double aveugle, de phase III, le programme RECORD.

Le rivaroxaban à raison de 10 mg une fois par jour (od), administré au plus tôt 6 heures après l'opération, a été comparé à l'énoxaparine à raison de 40 mg une fois par jour, administrée 12 heures avant l'opération.

Dans les trois études de phase III (voir tableau 4), le rivaroxaban a réduit de manière significative le taux de TEV totale (toute TVP détectée par phlébographie ou symptomatique, EP non mortelle et décès) et de TEV majeure (TVP proximale, EP non mortelle et décès lié à une TEV), les critères d'efficacité primaires et secondaires majeurs prédéfinis. De plus, dans les trois études, le taux de TEV symptomatique (TVP symptomatique, EP non mortelle, décès lié à une TEV) était plus faible chez les patients traités par rivaroxaban que chez ceux traités par énoxaparine.

Le critère d'évaluation principal en matière de sécurité, à savoir les hémorragies majeures, a montré des taux comparables chez les patients traités par rivaroxaban 10 mg et ceux traités par énoxaparine 40 mg.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité et de sécurité issus des études cliniques de phase III

	RECORD 1		RECORD 2		RECORD 3	
Population étudiée	4 541 patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche		2 509 patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche		2 531 patients ayant subi une arthroplastie totale du genou	
Dose et durée du traitement après l'opération	Rivaroxaban 10 mg une fois par jour 35 ± 4 jours	Énoxaparine 40 mg par jour 35 ± 4 jours	Rivaroxaban 10 mg par jour 35 ± 4 jours	Énoxaparine 40 mg une fois par jour 12 ± 2 jours	Rivaroxaban 10 mg par jour 12 ± 2 jours	Énoxaparine 40 mg par jour 12 ± 2 jours

	jours								
TOTAL TVP	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
TEV majeure	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
TEV symptomatique	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Hémorragies majeures	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

L'analyse des résultats regroupés des études de phase III a corroboré les données obtenues dans les études individuelles concernant la réduction du TEV total, du TEV majeur et du TEV symptomatique avec le rivaroxaban à 10 mg une fois par jour par rapport à l'énoxaparine à 40 mg une fois par jour.

En plus du programme RECORD de phase III, une étude de cohorte post-autorisation, non interventionnelle et ouverte (XAMOS) a été menée auprès de 17 413 patients subissant une chirurgie orthopédique majeure de la hanche ou du genou, afin de comparer le rivaroxaban à d'autres traitements pharmacologiques de thromboprophylaxie (traitement standard) dans des conditions réelles. Une TEV symptomatique est survenue chez 57 (0,6 %) patients du groupe rivaroxaban (n = 8 778) et chez 88 (1,0 %) patients du groupe standard de soins (n = 8 635 ; HR 0,63 ; IC à 95 % 0,43-0,91) ; population de sécurité). Des hémorragies majeures sont survenues chez 35 (0,4 %) et 29 (0,3 %) patients dans les groupes rivaroxaban et traitement standard (HR 1,10 ; IC à 95 % 0,67-1,80). Les résultats étaient donc cohérents avec ceux des études randomisées pivots.

Traitements de la TVP et de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP

Le programme clinique sur le rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban dans le traitement initial et continu de la TVP et de l'EP aiguës et dans la prévention des récidives.

Plus de 12 800 patients ont été étudiés dans le cadre de quatre études cliniques randomisées contrôlées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice). Une analyse groupée prédefinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été réalisée. La durée totale combinée du traitement dans toutes les études était de 21 mois maximum.

Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés pour le traitement de la TVP et la prévention de la récidive de TVP et d'EP (les patients présentant une EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée du traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon le jugement clinique de l'investigateur.

Pour le traitement initial de 3 semaines de la TVP aiguë, 15 mg de rivaroxaban ont été administrés deux fois par jour. Ce traitement a été suivi par 20 mg de rivaroxaban une fois par jour.

Dans l'étude Einstein PE, 4 832 patients atteints d'EP aiguë ont été étudiés pour le traitement de l'EP et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes. La durée du traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon le jugement clinique de l'investigateur.

Pour le traitement initial de l'EP aiguë, 15 mg de rivaroxaban ont été administrés deux fois par jour pendant trois semaines. Ce traitement a été suivi par l'administration de 20 mg de rivaroxaban une fois par jour.

Dans les études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement de comparaison consistait en une administration d'énoxaparine pendant au moins 5 jours en association avec un traitement par antagoniste de la vitamine K jusqu'à ce que le TP/INR se situe dans la fourchette thérapeutique ($\geq 2,0$). Le traitement a été poursuivi avec une dose d'antagoniste de la vitamine K ajustée afin de maintenir les valeurs du TP/INR dans la fourchette thérapeutique de 2,0 à 3,0.

Dans l'étude Einstein Extension, 1 197 patients atteints de TVP ou d'EP ont été étudiés pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP. La durée du traitement était de 6 ou 12 mois supplémentaires chez les patients qui avaient terminé un traitement de 6 à 12 mois pour une thromboembolie veineuse, selon le jugement clinique de l'investigateur. Le rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour a été comparé à un placebo.

Les études Einstein DVT, PE et Extension ont utilisé les mêmes critères d'efficacité primaires et secondaires prédéfinis. Le critère d'efficacité primaire était la TEV symptomatique récurrente, définie comme la combinaison d'une TVP récurrente d', ou d'une EP mortelle ou non mortelle. Le critère d'efficacité secondaire était défini comme la combinaison d'une TVP récurrente, d'une EP non mortelle et de la mortalité toutes causes confondues.

Dans l'étude Einstein Choice, 3 396 patients présentant une TVP et/ou une EP symptomatiques confirmées et ayant suivi un traitement anticoagulant pendant 6 à 12 mois ont été étudiés pour la prévention de l'EP mortelle ou de la TVP ou EP symptomatique récurrente non mortelle. Les patients présentant une indication de poursuite d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique ont été exclus de l'étude. La durée du traitement était de 12 mois maximum, en fonction de la date de randomisation individuelle (médiane : 351 jours). Le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour et le rivaroxaban à 10 mg une fois par jour ont été comparés à l'acide acétylsalicylique à 100 mg une fois par jour.

Le critère d'efficacité principal était la TEV symptomatique récurrente, définie comme la combinaison d'une TVP récurrente ou d'une EP mortelle ou non mortelle.

Dans l'étude Einstein DVT (voir tableau 5), le rivaroxaban s'est révélé non inférieur à l'énoxaparine/VKA pour le critère d'efficacité principal ($p < 0,0001$ (test de non-infériorité) ; rapport des risques instantanés (HR) : 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (test de supériorité)). Le bénéfice clinique net prédefini (critère d'efficacité principal plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,67

((IC à 95 % : 0,47 - 0,95), valeur p nominale $p = 0,027$) en faveur du rivaroxaban. Les valeurs de l'INR se situaient dans la fourchette thérapeutique en moyenne 60,3 % du temps pour la durée moyenne du traitement de 189 jours, et 55,4 %, 60,1 % et 62,8 % du temps dans les groupes de durée de traitement prévue de 3, 6 et 12 mois, respectivement. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'y avait pas de relation claire entre le niveau moyen de TTR (temps passé dans la fourchette cible d'INR de 2,0 à 3,0) dans les tertiles de taille égale et l'incidence des TEV récurrentes ($P = 0,932$ pour l'interaction). Dans le tertile le plus élevé selon le centre, le HR avec le rivaroxaban par rapport à la warfarine était de 0,69 (IC à 95 % : 0,35 - 1,35).

Les taux d'incidence pour le critère de sécurité principal (événements hémorragiques majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs) ainsi que pour le critère de sécurité secondaire (événements hémorragiques majeurs) étaient similaires pour les deux groupes de traitement.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase III Einstein DVT

Population étudiée	3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Dose 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
TEV récurrent symptomatique*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
EP récurrente symptomatique	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)

TVP symptomatique récurrente	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1 %)	0
EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Hémorragie majeure ou non majeure cliniquement significative	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 une fois par jour
 b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, en chevauchement avec et suivie d'un AVK
 * $p < 0,0001$ (non-infériorité par rapport à un HR prédéfini de 2,0) ; HR : 0,680 (0,443 - 1,042),
 $p = 0,076$ (supériorité)

Dans l'étude Einstein PE (voir tableau 6), le rivaroxaban s'est révélé non inférieur à l'énoxaparine/AVK pour le critère d'efficacité principal ($p = 0,0026$ (test de non-infériorité) ; HR : 1,123 (0,749 - 1,684)). Le bénéfice clinique net prédéfini (critère d'efficacité principal plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,849 (IC à 95 % : 0,633 - 1,139), valeur p nominale $p = 0,275$. Les valeurs de l'INR se situaient dans la fourchette thérapeutique en moyenne 63 % du temps pendant la durée moyenne du traitement de 215 jours, et 57 %, 62 % et 65 % du temps dans les groupes dont la durée de traitement prévue était respectivement de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'y avait pas de relation claire entre le niveau d', le TTR moyen du centre (temps dans la fourchette cible de l'INR de 2,0 à 3,0) dans les tertiles de taille égale et l'incidence des TEV récurrentes ($p = 0,082$ pour l'interaction). Dans le tertile le plus élevé selon le centre, le HR avec le rivaroxaban par rapport à la warfarine était de 0,642 (IC à 95 % : 0,277 - 1,484).

Les taux d'incidence du critère de sécurité principal (événements hémorragiques majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs) étaient légèrement plus faibles dans le groupe traité par rivaroxaban (10,3 % (249/2412)) que dans le groupe traité par énoxaparine/AVK (11,4 % (274/2405)). L'incidence du critère secondaire de sécurité (hémorragies majeures) était 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 6 : Résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase III Einstein PE

Population étudiée	4 832 patients présentant une EP symptomatique aiguë	
Dose 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
TEV symptomatique récurrent*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
EP récurrente symptomatique	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
TVP symptomatique récurrente	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
EP et TVP symptomatiques	0	2 (< 0,1 %)
EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Hémorragie majeure ou non majeure cliniquement significative	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 une fois par jour
 b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, en chevauchement avec et suivie d'un AVK
 * $p < 0,0026$ (non-infériorité par rapport à un HR prédéfini de 2,0) ; HR : 1,123 (0,749 - 1,684)

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

Tableau 7 : Résultats d'efficacité et de sécurité issus de l'analyse groupée des études de phase III Einstein DVT et Einstein PE

Population étudiée	8 281 patients présentant une TVP ou une EP symptomatique aiguë	
Dose 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
TEV récurrent symptomatique*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
EP récurrente symptomatique	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
TVP symptomatique récurrente	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
EP mortelle/décès en cas d'EP ne peut être exclue	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Non-révêscaillements majeurs ou cliniquement pertinents hémorragie majeure	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Évents hémorragiques majeurs	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, en chevauchement avec et suivie d'un AVK

* p < 0,0001 (non-infériorité par rapport à un HR prédéfini de 1,75) ; HR : 0,886 (0,661 – 1,186)

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

Dans l'étude Einstein Extension (voir tableau 8), le rivaroxaban s'est révélé supérieur au placebo pour les critères d'efficacité principaux et secondaires. Pour le critère d'évaluation principal de sécurité (événements hémorragiques majeurs), le taux d'incidence était numériquement plus élevé, mais non significatif, chez les patients traités par rivaroxaban 20 mg une fois par jour par rapport au placebo. Le critère d'évaluation secondaire de sécurité (événements hémorragiques majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs) a montré des taux plus élevés chez les patients traités par rivaroxaban 20 mg une fois par jour par rapport au placebo.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase III Einstein Extension

Population étudiée	1 197 patients ont poursuivi le traitement et la prévention de la thromboembolie veineuse récurrente	
Dose et durée du traitement	Rivaroxaban ^{a)} 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
TEV récurrent symptomatique*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
EP récurrente symptomatique	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
TVP symptomatique récidivante	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Évents hémorragiques majeurs	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Saignements non majeurs cliniquement significatifs	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg une fois par jour

* p < 0,0001 (supériorité), HR : 0,185 (0,087 - 0,393)

Dans l'étude Einstein Choice (tableau 9), le rivaroxaban à 20 mg et à 10 mg s'est révélé supérieur à l'acide acétylsalicylique à 100 mg pour le critère d'efficacité principal. Le critère de sécurité principal (événements hémorragiques majeurs) était similaire chez les patients traités par rivaroxaban à 20 mg et à 10 mg une fois par jour par rapport à l'acide acétylsalicylique à 100 mg.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase III Einstein Choice

Population étudiée	3 396 patients ont poursuivi la prévention de la thromboembolie veineuse récurrente		
Dose de traitement	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
TEV symptomatique récurrent	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
EP récurrente symptomatique	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
TVP récurrente symptomatique	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
TEV symptomatique récurrent, IM, AVC ou embolie systémique non liée au SNC systémique	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Événements hémorragiques majeurs	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Hémorragies non majeures cliniquement significatives	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV symptomatique récurrent ou hémorragie majeure (bénéfice clinique net)	23 (2,1 %) +	17 (1,5 %) ++	53 (4,7 %)

* p<0,001 (supériorité) Rivaroxaban 20 mg une fois par jour vs ASA 100 mg une fois par jour ; HR = 0,34 (0,20-0,59)

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

+ Rivaroxaban 20 mg une fois par jour vs ASA 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg une fois par jour vs ASA 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, non interventionnelle et ouverte (XALIA) avec évaluation centrale des résultats, notamment la TEV récurrente, les hémorragies majeures et les décès, a été menée. 5 142 patients atteints de TVP aiguë ont été recrutés afin d'étudier la sécurité à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant standard dans la pratique clinique.

Les taux d'hémorragie majeure, de TEV récurrente et de mortalité toutes causes confondues pour le rivaroxaban étaient respectivement de 0,7 %, 1,4 % et 0,5 %. Il existait des différences dans les caractéristiques initiales des patients, notamment en termes d'âge, de cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse stratifiée par score de propension prédéfini a été utilisée pour ajuster les différences initiales mesurées, mais des facteurs de confusion résiduels peuvent néanmoins influencer les résultats. Les HR ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement standard pour les hémorragies majeures, les TEV récurrentes et la mortalité toutes causes confondues étaient respectivement 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 auprès de plus de 40 000 patients sans antécédents de cancer dans quatre pays, 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 thromboemboliques/TEV symptomatiques/cliniquement apparents conduisant à une hospitalisation variaient de 0,64 (IC à 95 % : 0,40 - 0,97) au Royaume-Uni à 2,30 (IC à 95 % 2,11 - 2,51) pour l'Allemagne. Les hémorragies ayant entraîné une hospitalisation ont été observées à des taux par 100 patients-années de 0,31 (IC à 95 % : 0,23 - 0,42) pour les hémorragies intracrâniennes, 0,89 (IC à 95 % : 0,67 - 1,17) pour les hémorragies gastro-intestinales, 0,44 (IC à 95 % : 0,26 - 0,74) pour les hémorragies urogénitales et 0,41 (IC à 95 % 0,31 - 0,54) pour les autres hémorragies.

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides triple positif à haut risque

Dans une étude multicentrique randomisée ouverte, sponsorisée par un investigateur et avec évaluation en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients ayant des antécédents de thrombose, diagnostiqués avec un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (positifs pour les 3 tests antiphospholipides : anticoagulant lupique, anticorps anticardiolipines et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'étude a été interrompue prématurément après le recrutement de 120 patients en raison d'un excès d'événements chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen a été de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir 20 mg de rivaroxaban (15 mg pour les patients présentant une clairance de la créatinine (CrCl) < 50 ml/min) et 61 pour recevoir de la warfarine (INR 2,0-3,0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés pour recevoir le rivaroxaban (4 accidents vasculaires cérébraux ischémiques et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés pour recevoir la warfarine. Des hémorragies majeures sont survenues chez 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a dispensé l'obligation de présenter les résultats d'études avec le rivaroxaban dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (voir la rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

L'absorption orale du rivaroxaban est presque complète et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour les doses de 2,5 mg et 10 mg, indépendamment du jeûne ou de l'alimentation. La prise avec des aliments n'affecte pas l'ASC ou la C_{max} du rivaroxaban aux doses de 2,5 mg et 10 mg. Les films orodispersibles de rivaroxaban à 2,5 mg et 10 mg peuvent être pris avec ou sans aliments. La pharmacocinétique du rivaroxaban est approximativement linéaire jusqu'à environ 15 mg une fois par jour. À des doses plus élevées, le rivaroxaban présente une absorption limitée par la dissolution, avec une biodisponibilité et un taux d'absorption diminués à mesure que la dose augmente. Ce phénomène est plus marqué à jeun qu'après un repas. La variabilité pharmacocinétique du rivaroxaban est d'modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV %) comprise entre 30 % et 40 %, sauf le jour de l'intervention chirurgicale et le lendemain, où la variabilité de l'exposition est élevée (70 %).

L'absorption du rivaroxaban dépend du site de sa libération dans le tractus gastro-intestinal. Une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la C_{max} par rapport au comprimé a été rapportée lorsque le granulé de rivaroxaban est libéré dans l'intestin grêle proximal. L'exposition est encore réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans l'intestin grêle distal ou le côlon ascendant. Par conséquent,

l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée, car cela peut entraîner une réduction de l'absorption et de l'exposition au rivaroxaban.

La bioéquivalence a été démontrée pour la formulation sous forme de film orodispersible par rapport au comprimé à la dose de 10 mg à jeun ainsi qu'à la dose de 20 mg après un repas.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques chez l'homme est élevée, environ 92 % à 95 %, l'albumine sérique étant le principal composant de liaison. Le volume de distribution est modéré, avec un Vss d'environ 50 litres.

Biotransformation et élimination

Environ deux tiers de la dose administrée de rivaroxaban subissent une dégradation métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le dernier tiers de la dose administrée est directement excrété par voie rénale sous forme de substance active inchangée dans l'urine, principalement par sécrétion rénale active.

Le rivaroxaban est métabolisé par le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants du CYP. La dégradation oxydative du fragment morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux sites de biotransformation. D'après des études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (P-glycoprotéine) et Bcrp (protéine de résistance au cancer du sein).

Le rivaroxaban inchangé est le composé le plus important dans le plasma humain, aucun métabolite circulant majeur ou actif n'étant présent. Avec une clairance systémique d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration orale, l'élimination est limitée par la vitesse d'absorption. L'élimination du rivaroxaban du plasma se produit avec des demi-vies terminales de 5 à 9 heures chez les jeunes et de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

Populations particulières

Sexe

Il n'y avait aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamique entre les patients masculins et féminins.

Personnes âgées

Les patients âgés ont présenté des concentrations plasmatiques plus élevées que les patients plus jeunes, avec des valeurs moyennes de l'ASC environ 1,5 fois plus élevées, principalement en raison d'une clairance totale et rénale (apparente) réduite. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Différentes catégories de poids

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

Différences interethniques

Aucune différence interethnique cliniquement significative n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois en ce qui concerne la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du rivaroxaban.

Insuffisance hépatique

Les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique légère (classée Child Pugh A) n'ont présenté que des modifications mineures de la pharmacocinétique du rivaroxaban (augmentation moyenne de 1,2 fois de l'ASC du rivaroxaban), presque comparables à celles observées chez le groupe

témoin sain apparié. Chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (classée Child Pugh B), l'ASC moyenne du rivaroxaban a augmenté de manière significative 2,3 fois par rapport aux volontaires sains. L'ASC non liée a augmenté de 2,6 fois. Ces patients présentaient également une élimination rénale réduite du rivaroxaban, similaire à celle des patients atteints d'insuffisance rénale modérée. Il n'existe aucune donnée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été multipliée par 2,6 chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TP a également été multiplié par 2,1. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée étaient plus sensibles au rivaroxaban, ce qui a entraîné une relation PK/PD plus marquée entre la concentration et le TP. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique associée à une coagulopathie et à un risque hémorragique cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques de classe B et C selon l'échelle de Child-Pugh (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Une augmentation de l'exposition au rivaroxaban a été observée, corrélée à une diminution de la fonction rénale, telle qu'évaluée par les mesures de la clairance de la créatinine. Chez les personnes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (ASC) ont augmenté respectivement de 1,4, 1,5 et 1,6 fois. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques étaient plus prononcées. Chez les personnes présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été multipliée respectivement par 1,5, 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TP a également été multiplié respectivement par 1,3, 2,2 et 2,4. Il n'existe aucune donnée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min. En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le rivaroxaban ne devrait pas être dialysable. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min. Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients recevant du rivaroxaban pour la prévention de la TEV à raison de 10 mg une fois par jour, la concentration géométrique moyenne (intervalle de prédiction à 90 %) 2 à 4 heures et environ 24 heures après la prise (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales pendant l'intervalle posologique) était respectivement de 101 (7 à 273) et 14 (4-51) mcg/l, respectivement.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique de rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TP, TCA, Heptest) a été évaluée après l'administration d'une large gamme de doses (5 à 30 mg deux fois par jour). La relation entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été mieux décrite par un modèle $E_{(max)}$. Pour le TP, le modèle d'interception linéaire décrivait généralement mieux les données. En fonction des différents réactifs TP utilisés, la pente différait considérablement. Lorsque le PT Neoplastin a été utilisé, le PT de base était d'environ 13 s et la pente était d'environ 3 à 4 s/(100 mcg/l). Les résultats des analyses PK/PD en phases II et III étaient cohérents avec les données établies chez des sujets sains. Chez les patients, le facteur Xa et le PT de base ont été influencés par la chirurgie, ce qui a entraîné une différence dans la pente concentration-PT entre le lendemain de la chirurgie et l'état d'équilibre.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans l'indication de prévention primaire de la TEV chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans.

5.3 Données précliniques sur la sécurité

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'être humain sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité juvénile.

Les effets observés dans les études de toxicité à doses répétées étaient principalement dus à l'activité pharmacodynamique exagérée 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 les rats, aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé. Des études chez l'animal ont montré une toxicité reproductive liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (par exemple, complications hémorragiques). Une toxicité embryo-fœtale (perte post-implantation, retard/progression de l'ossification, multiples taches claires hépatiques) et une incidence accrue de malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Dans l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une viabilité réduite de la progéniture a été observée à des doses toxiques pour les mères.

6. DÉTAILS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline

Hypromellose

Povidone K30

Hydroxystéarate de macrogolglycérol

Laurylsulfate de sodium

Sucralose

Maltodextrine

Oxyde de fer rouge

Arôme de menthe poivrée

Citrate de triéthyle

Glycérol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Le produit doit être conservé dans son emballage d'origine et ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu du récipient

Chaque film orodispersible est conditionné dans un emballage laminé à 4 couches (c'est-à-dire papier/PET/Alu/PE-sachet).

Conditionnement

10 films orodispersibles
30 films orodispersibles

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

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

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numéro 122, 4^o 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelone),
Espagne

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

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

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

Date de la première autorisation : 19 septembre 2025

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

1. NOM DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Koanaa 15 mg Films orodispersibles

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque film orodispersible contient 15 mg de rivaroxaban.

Excipient à effet connu

Chaque film orodispersible contient 0,188 mg d'hydroxystéarate de macrogolglycérol, voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Film orodispersible

Film fin de couleur rouge clair, de forme rectangulaire, se dissolvant dans la bouche. Chaque film mesure environ 28 x 30 mm et a une épaisseur de 0,080 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, tels qu'une insuffisance cardiaque congestive, une hypertension, un âge ≥ 75 ans, un diabète sucré, des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte. (Voir rubrique 4.4 pour les patients atteints d'EP hémodynamiquement instable.)

Population pédiatrique

Traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et prévention de la récidive de TEV chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans et pesant entre 30 kg et 50 kg après au moins 5 jours de traitement anticoagulant parentéral initial.

Les films Rivaroxaban Koanaa ne doivent pas être prescrits aux patients dont le poids corporel est inférieur à 30 kg.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez l'adulte

La dose recommandée est de 20 mg une fois par jour, ce qui correspond également à la dose maximale recommandée.

Le traitement par Rivaroxaban Koanaa doit être poursuivi à long terme, à condition que les bénéfices en termes de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques l'emportent sur le risque hémorragique (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Rivaroxaban Koanaa immédiatement et poursuivre le lendemain avec la prise quotidienne unique recommandée. La dose ne doit pas être doublée le même jour pour compenser une dose oubliée.

Traitemennt de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte
La dose recommandée pour le traitement initial de la TVP ou de l'EP aiguës est de 15 mg deux fois par jour pendant les trois premières semaines, suivie de 20 mg une fois par jour pour la poursuite du traitement et la prévention de la récidive de TVP et d'EP.

Un traitement de courte durée (au moins 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque transitoires majeurs (c'est-à-dire une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme récent). Un traitement de plus longue durée doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée non liée à des facteurs de risque transitoires majeurs, une TVP ou une EP non provoquée, ou des antécédents de TVP ou d'EP récurrentes.

Lorsqu'une prévention prolongée de la TVP et de l'EP récurrentes est indiquée (après au moins 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP), la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour. Chez les patients chez lesquels

le risque de récidive de TVP ou d'EP est considéré comme élevé, par exemple ceux présentant des comorbidités compliquées ou ayant développé une récidive de TVP ou d'EP sous prévention prolongée par Rivaroxaban Koanaa à raison de 10 mg une fois par jour, une dose de Rivaroxaban Koanaa à raison de 20 mg une fois par jour doit être envisagée.

La durée du traitement et le choix de la dose doivent être individualisés après une évaluation minutieuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4).

	Période	Schéma posologique	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des récidives de TVP et d'EP	Jours 1 à 21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	À partir du jour 22	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des récidives de TVP et d'EP	Après avoir suivi un traitement d'au moins 6 mois pour une TVP ou une EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

Si une dose est oubliée pendant la phase de traitement à 15 mg deux fois par jour (jours 1 à 21), le patient doit prendre Rivaroxaban Koanaa immédiatement afin de garantir la prise de 30 mg de Rivaroxaban Koanaa par jour. Dans ce cas, deux films orodispersibles à 15 mg peuvent être pris en une seule fois. Le patient doit poursuivre le traitement normal à raison de 15 mg deux fois par jour comme recommandé le lendemain.

Si une dose est oubliée pendant la phase de traitement à prise unique quotidienne, le patient doit prendre Rivaroxaban Koanaa immédiatement, puis poursuivre le lendemain avec la prise unique quotidienne recommandée. La dose ne doit pas être doublée le même jour pour compenser la dose oubliée.

Traitemennt de la TEV et prévention de la récidive de la TEV chez les enfants et les adolescents

Le traitement par Rivaroxaban Koanaa chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans doit être instauré après au moins 5 jours de traitement anticoagulant parentéral initial (voir rubrique 5.1).

La dose pour les enfants et les adolescents est calculée en fonction du poids corporel.

- Poids corporel compris entre 30 et 50 kg : une dose quotidienne unique de 15 mg de rivaroxaban est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.
- Poids corporel supérieur ou égal à 50 kg : une dose quotidienne unique de 20 mg de rivaroxaban est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.

Les films Rivaroxaban Koanaa ne doivent pas être prescrits aux patients dont le poids corporel est inférieur à 30 kg.

Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose réévaluée régulièrement. Cela permet de s'assurer que la dose thérapeutique est maintenue. Les ajustements posologiques doivent être effectués uniquement en fonction des variations du poids corporel.

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 mois chez les enfants et les adolescents. Il peut être prolongé jusqu'à 12 mois si cela est cliniquement nécessaire. Aucune donnée disponible chez l'enfant ne permet de recommander une réduction de la dose après 6 mois de traitement. Le rapport bénéfice/risque d'une poursuite du traitement après 3 mois doit être évalué au cas par cas, en tenant compte du risque de récidive thrombotique par rapport au risque potentiel de saignement.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible après avoir été constatée, mais uniquement le jour même. Si cela n'est pas possible, le patient doit sauter la dose oubliée et poursuivre avec la dose suivante comme prescrit. Le patient ne doit pas prendre deux doses pour compenser une dose oubliée.

Passage des antagonistes de la vitamine K (AVK) au rivaroxaban Koanaa

- Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques :
Le traitement par AVK doit être arrêté et le traitement par Rivaroxaban Koanaa doit être instauré lorsque le rapport international normalisé (INR) est $\leq 3,0$.
- Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives chez l'adulte et traitement de la TEV et prévention des récidives chez l'enfant :
Le traitement par AVK doit être arrêté et le traitement par Rivaroxaban Koanaa doit être instauré dès que l'INR est $\leq 2,5$.

Lors du passage des patients des AVK au Rivaroxaban Koanaa, les valeurs de l'INR seront faussement élevées après la prise de Rivaroxaban Koanaa. L'INR n'est pas valable pour mesurer l'activité anticoagulante du Rivaroxaban Koanaa et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5).

Passage du Rivaroxaban Koanaa aux antagonistes de la vitamine K (AVK)

Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante pendant la transition du Rivaroxaban Koanaa aux AVK. Une anticoagulation adéquate et continue doit être assurée pendant toute transition vers un autre anticoagulant. Il convient de noter que le Rivaroxaban Koanaa peut contribuer à une élévation de l'INR.

Chez les patients passant du Rivaroxaban Koanaa aux AVK, les AVK doivent être administrés simultanément jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$. Pendant les deux premiers jours de la période de conversion, la posologie initiale standard des AVK doit être utilisée, suivie d'une posologie des AVK guidée par le test INR. Lorsque les patients sont traités à la fois par Rivaroxaban Koanaa et par un AVK, le test INR ne doit pas être effectué moins de 24 heures après la dose précédente, mais avant la dose suivante de Rivaroxaban Koanaa. Une fois le traitement par Rivaroxaban Koanaa arrêté, le test INR peut être effectué de manière fiable au moins 24 heures après la dernière dose (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Patients pédiatriques :

Les enfants qui passent du Rivaroxaban Koanaa aux AVK doivent continuer à prendre le Rivaroxaban Koanaa pendant 48 heures après la première dose d'AVK. Après 2 jours de co-administration, l'INR doit être mesuré avant la prochaine dose prévue de Rivaroxaban Koanaa. Il est recommandé de poursuivre la co-administration de Rivaroxaban Koanaa et d'AVK jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$. Une fois le traitement par Rivaroxaban Koanaa arrêté, le test INR peut être effectué de manière fiable 24 heures après la dernière dose (voir ci-dessus et la section 4.5).

Passage d'un anticoagulant parentéral au Rivaroxaban Koanaa

Pour les patients adultes et pédiatriques recevant actuellement un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et commencer le Rivaroxaban Koanaa 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour la prochaine administration du médicament parentéral (par exemple, héparines de bas poids moléculaire) ou au moment de l'arrêt d'un médicament parentéral administré en continu (par exemple, héparine non fractionnée intraveineuse).

Passage du Rivaroxaban Koanaa à des anticoagulants parentéraux

Arrêter Rivaroxaban Koanaa et administrer la première dose d'anticoagulant parentéral au moment où la dose suivante de Rivaroxaban Koanaa aurait dû être prise.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Adultes :

Les données cliniques limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 29 ml/min) indiquent que les concentrations plasmatiques de rivaroxaban sont significativement augmentées. Par conséquent, Rivaroxaban Koanaa doit être utilisé avec prudence chez ces patients. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 29 ml/min), les recommandations posologiques suivantes s'appliquent :

- Pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).
- Pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention de la récidive de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par 15 mg deux fois par jour pendant les 3 premières semaines. Par la suite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour, une réduction de la dose de 20 mg une fois par jour à 15 mg une fois par jour doit être envisagée si le risque évalué de saignement chez le patient l'emporte sur le risque de récidive de TVP et d'EP. La recommandation d'utiliser une dose de 15 mg est basée sur une modélisation pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans ce contexte clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Lorsque la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique :

- Enfants et adolescents présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire compris entre 50 et 80 ml/min/1,73 m^2) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sur la base des données chez l'adulte et des données limitées chez l'enfant (voir rubrique 5.2).

- Enfants et adolescents présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) : Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandé en l'absence de données cliniques disponibles (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Rivaroxaban Koanaa est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique associée à une coagulopathie et présentant un risque hémorragique cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques de classe B et C selon l'échelle de Child-Pugh (voir rubriques 4.3 et 5.2). Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Poids corporel

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'adulte (voir rubrique 5.2). Chez les patients pédiatriques, la dose est déterminée en fonction du poids corporel.

Sexe

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Patients subissant une cardioversion

Le traitement par Rivaroxaban Koanaa peut être instauré ou poursuivi chez les patients pouvant nécessiter une cardioversion.

Pour une cardioversion guidée par échocardiographie transœsophagienne (ETE) chez des patients n'ayant pas reçu de traitement anticoagulant préalable, le traitement par Rivaroxaban Koanaa doit être instauré au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2). Pour tous les patients, il convient de vérifier avant la cardioversion que le patient a pris Rivaroxaban Koanaa conformément à la prescription. Les décisions concernant le début et la durée du traitement doivent tenir compte des recommandations établies dans les lignes directrices relatives au traitement anticoagulant chez les patients subissant une cardioversion.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP (intervention coronarienne percutanée) avec pose d'un stent

L'expérience est limitée en ce qui concerne la dose réduite de 15 mg de rivaroxaban une fois par jour (ou 10 mg de rivaroxaban une fois par jour pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine 30 - 49 ml/min]) en plus d'un inhibiteur P2Y12 pendant une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui nécessitent une anticoagulation orale et subissent une ICP avec pose de stent (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans dans des indications autres que le traitement de la TEV et la prévention de la récidive de la TEV.

Mode d'administration

Les films orodispersibles Rivaroxaban Koanaa 15 mg sont destinés à une utilisation orale et doivent être pris avec de la nourriture, avec ou sans eau (voir rubrique 5.2). Le film doit se désintégrer dans la bouche du patient avant d'être avalé avec la salive.

- Pour ouvrir le sachet, il doit être tenu avec le côté le plus court vers le haut, qui est marqué d'une flèche.
- Le sachet doit ensuite être ouvert en séparant délicatement les deux parties au niveau de la

- flèche. Chaque partie doit être tenue entre le pouce et l'index, en utilisant une main pour chaque partie.
- c) Les deux parties du sachet doivent être déchirées dans des directions opposées jusqu'à ce qu'elles soient complètement séparées. Le film orodispersible sera alors exposé et se trouvera sur l'une des moitiés du sachet.
 - d) Le film orodispersible doit être retiré du sachet avec les doigts secs et placé directement sur la langue. La bouche du patient doit être vide. Le film orodispersible doit être pris immédiatement après l'ouverture du sachet.

Important : le film orodispersible ne doit pas être manipulé avec les mains mouillées.

4.3 Contre-indications

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

Saignement actif cliniquement significatif.

Lésion ou affection considérée comme présentant un risque significatif d'hémorragie majeure. Cela peut inclure une ulcération gastro-intestinale actuelle ou récente, la présence de néoplasmes malins à haut risque hémorragique, une lésion cérébrale ou médullaire récente, une chirurgie cérébrale, médullaire ou ophtalmique récente, une hémorragie intracrânienne récente, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, des anévrismes vasculaires ou des anomalies vasculaires intraspinales ou intracérébrales majeures.

Traitemen concomitant par tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de changement de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel ouvert (voir rubrique 4.5).

Maladie hépatique associée à une coagulopathie et à un risque hémorragique cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques de classe B et C selon l'échelle de Child-Pugh (voir rubrique 5.2).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance clinique conforme à la pratique anticoagulante est recommandée pendant toute la durée du traitement.

Risque hémorragique

Comme avec les autres anticoagulants, les patients prenant Rivaroxaban Koanaa doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de saignement. Il est recommandé d'utiliser ce médicament avec prudence dans les situations présentant un risque accru d'hémorragie. L'administration de Rivaroxaban Koanaa doit être interrompue en cas d'hémorragie grave (voir rubrique 4.9).

Dans les études cliniques, des saignements muqueux (c'est-à-dire épistaxis, saignements gingivaux, gastro-intestinaux, génito-urinaires, y compris des saignements vaginaux anormaux ou des saignements menstruels accusés) et une anémie ont été observés plus fréquemment pendant le traitement à long terme par le rivaroxaban que pendant le traitement par les AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, des tests de laboratoire visant à mesurer le taux

d'hémoglobine/hématocrite pourraient être utiles pour détecter des saignements occultes et quantifier la pertinence clinique des saignements manifestes, selon ce qui est jugé approprié.

Plusieurs sous-groupes de patients, détaillés ci-dessous, présentent un risque accru de saignement. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter tout signe ou symptôme de complications hémorragiques et d'anémie après le début du traitement (voir rubrique 4.8).

Toute baisse inexplicable du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit conduire à rechercher un site de saignement.

Bien que le traitement par le rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance systématique de l'exposition, les concentrations de rivaroxaban mesurées à l'aide d'un dosage quantitatif calibré de l'anti-facteur Xa peuvent être utiles dans des situations exceptionnelles où la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à éclairer les décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage et d'intervention chirurgicale d'urgence (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique

Les données sont limitées chez les enfants atteints de thrombose veineuse cérébrale et sinusale qui présentent une infection du SNC (voir rubrique 5.1). Le risque hémorragique doit être soigneusement évalué avant et pendant le traitement par le rivaroxaban.

Insuffisance rénale

Chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban peuvent être significativement augmentées (1,6 fois en moyenne), ce qui peut entraîner un risque accru de saignement. Rivaroxaban Koanaa doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Rivaroxaban Koanaa doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant concomitamment d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (voir rubrique 4.5).

Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire < 50 ml/min/1,73 m²), car aucune donnée clinique n'est disponible.

Interactions avec d'autres médicaments

L'utilisation de Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement systémique concomitant par des antimycosiques azolés (tels que le kéroconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou des inhibiteurs de protéase du VIH (par exemple, le ritonavir). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques de rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (2,6 fois en moyenne), ce qui peut entraîner un risque accru de saignement. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants recevant un traitement systémique concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.5).

La prudence est de mise chez les patients traités de manière concomitante par des médicaments agissant sur l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire 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 présentant un risque de maladie gastro-intestinale ulcéruse, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubrique 4.5).

Autres facteurs de risque hémorragique

Comme pour les autres antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement, tels que :

- troubles hémorragiques congénitaux ou acquis
- hypertension artérielle sévère non contrôlée
- autres maladies gastro-intestinales sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par exemple, maladie inflammatoire de l'intestin, œsophagite, gastrite et reflux gastro-œsophagien)
- rétinopathie vasculaire
- bronchectasie ou antécédents d'hémorragie pulmonaire

Patients atteints d'un cancer

Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque accru d'hémorragie et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être mis en balance avec le risque d'hémorragie 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 situées dans le tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire ont été associées à un risque accru d'hémorragie pendant le traitement par le rivaroxaban.

Chez les patients atteints de néoplasmes malins présentant un risque élevé d'hémorragie, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients porteurs de prothèses valvulaires

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé pour la thromboprophylaxie chez les patients ayant récemment subi un remplacement valvulaire aortique par cathéter (TAVR). La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; par conséquent, aucune donnée ne permet d'affirmer que le rivaroxaban assure une anticoagulation adéquate chez cette population de patients. Le traitement par Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandé chez ces patients.

Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), y compris le rivaroxaban, ne sont pas recommandés chez les patients ayant des antécédents de thrombose et chez lesquels un syndrome des antiphospholipides a été diagnostiqué. En particulier chez les patients triple positifs (pour l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipines et les anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par DOAC pourrait être associé à une augmentation des taux d'événements thrombotiques récurrents par rapport au traitement par antagoniste de la vitamine K.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose de stent

Des données cliniques sont disponibles à partir d'une étude interventionnelle dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose de stent. Les données sur l'efficacité dans cette population sont limitées (voir rubriques 4.2 et 5.1). Aucune donnée n'est disponible pour ces patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire (AIT).

Patients atteints d'EP hémodynamiquement instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients atteints d'embolie pulmonaire qui sont hémodynamiquement instables ou qui peuvent recevoir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, car la sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction

Lorsqu'une anesthésie neuraxiale (anesthésie rachidienne/péridurale) ou une ponction rachidienne/péridurale est pratiquée, les patients traités par des agents antithrombotiques pour la prévention des complications thromboemboliques courrent le risque de développer un hématome

péridural ou rachidien pouvant entraîner une paralysie prolongée ou permanente. Le risque de ces événements peut être accru par l'utilisation postopératoire de cathéters épiduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase. Le risque peut également être accru par une ponction épidurale ou rachidienne traumatique ou répétée. Les patients doivent être surveillés fréquemment afin de détecter tout signe ou symptôme de troubles neurologiques (par exemple, engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement intestinal ou vésical). Si une atteinte neurologique est constatée, un diagnostic et un traitement urgents sont nécessaires. Avant toute intervention neuraxiale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels par rapport aux risques chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant recevoir une anticoagulation à titre prophylactique. Il n'existe aucune expérience clinique concernant l'utilisation de 15 mg de rivaroxaban dans ces situations.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation concomitante du rivaroxaban et d'une anesthésie neuraxiale (péridurale/rachidienne) ou d'une ponction lombaire, il convient de tenir compte du profil pharmacocinétique du rivaroxaban. La mise en place ou le retrait d'un cathéter péridural ou la ponction lombaire doivent être effectués de préférence lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible. Cependant, le moment exact auquel l'effet anticoagulant est suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu et doit être évalué en fonction de l'urgence de la procédure diagnostique.

Pour le retrait d'un cathéter péridural et sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, il faut attendre au moins 2 fois la demi-vie, c'est-à-dire au moins 18 heures chez les patients jeunes adultes et 26 heures chez les patients âgés, après la dernière administration de rivaroxaban (voir rubrique 5.2). Après le retrait du cathéter, il faut attendre au moins 6 heures avant d'administrer la dose suivante de rivaroxaban.

En cas de ponction traumatique, l'administration du rivaroxaban doit être retardée de 24 heures. Aucune donnée n'est disponible concernant le moment de la mise en place ou du retrait d'un cathéter neuraxial chez les enfants sous Rivaroxaban Koanaa. Dans de tels cas, arrêter le rivaroxaban et envisager un anticoagulant parentéral à courte durée d'action.

Recommandations posologiques avant et après une intervention invasive ou chirurgicale

Si une procédure invasive ou une intervention chirurgicale est nécessaire, le traitement par Rivaroxaban Koanaa 15 mg doit être arrêté au moins 24 heures avant l'intervention, si possible et sur la base du jugement clinique du médecin.

Si l'intervention ne peut être reportée, le risque accru de saignement doit être évalué par rapport à l'urgence de l'intervention.

Le traitement par Rivaroxaban Koanaa doit être repris dès que possible après l'intervention invasive ou chirurgicale, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait été établie, telle que déterminée par le médecin traitant (voir rubrique 5.2).

Population âgée

L'âge avancé peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 5.2).

Réactions dermatologiques

Des réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique et le syndrome DRESS, ont été rapportées lors de la surveillance post-commercialisation en association avec l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique 4.8). Les patients semblent présenter un risque maximal de développer ces réactions au début du traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient au cours des premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès l'apparition d'une éruption cutanée sévère (par exemple, étendue, intense et/ou avec formation de cloques) ou de tout autre signe d'hypersensibilité associé à des lésions muqueuses.

Informations sur les excipients

Le macrogolglycérol hydroxystéarate peut provoquer des troubles gastriques et des diarrhées . Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par unité posologique, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'ampleur des interactions chez la population pédiatrique n'est pas connue. Les données d'interaction mentionnées ci-dessous ont été obtenues chez l'adulte et les mises en garde de la rubrique 4.4 doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kéroconazole (400 mg une fois par jour) ou de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois / 2,5 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,7 fois / 1,6 fois de la $C_{(max)}$ moyenne du rivaroxaban, avec des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques pouvant entraîner un risque accru de saignement. Par conséquent, l'utilisation de Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement systémique concomitant par des antimycosiques azolés tels que le kéroconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole ou des inhibiteurs de 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 fortement une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, soit le CYP3A4, soit la P-gp, devraient augmenter les concentrations plasmatiques de rivaroxaban dans une moindre mesure. La clarithromycine (500 mg deux fois par jour), par exemple, considérée comme un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,4 fois de la $C_{(max)}$. L'interaction avec la clarithromycine n'est probablement pas cliniquement significative chez la plupart des patients, mais elle peut être potentiellement importante chez les patients à haut risque. (Pour les patients présentant une insuffisance rénale : 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 de l'ASC moyenne et de la C_{max} du rivaroxaban . L'interaction avec l'érythromycine n'est probablement pas cliniquement significative chez la plupart des patients, mais elle peut être potentiellement importante chez les patients à haut risque.

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

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,3 fois de la C_{max} moyenne . L'interaction avec le fluconazole n'est probablement pas cliniquement significative chez la plupart des patients, mais elle peut être potentiellement importante chez les patients à haut risque. (Pour les patients présentant une insuffisance rénale : voir la rubrique 4.4).

Compte tenu des données cliniques limitées disponibles sur la dronedarone, l'administration concomitante avec le rivaroxaban doit être évitée.

Anticoagulants

Après l'administration combinée d'énoxaparine (dose unique de 40 mg) et de rivaroxaban (dose unique de 10 mg), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TP, TCA). L'énoxaparine n'a pas affecté la pharmacocinétique du rivaroxaban.

En raison du risque accru de saignement, la prudence est de mise si les patients sont traités concomitamment par d'autres anticoagulants (voir rubriques 4.3 et 4.4).

AINS/inhibiteurs de l'agrégation plaquetttaire

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après l'administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de 500 mg de naproxène. Néanmoins, certains individus peuvent présenter une réponse pharmacodynamique plus prononcée.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de 500 mg d'acide acétylsalicylique. Le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 mg) n'a pas montré d'interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été observée chez un sous-groupe de patients, qui n'était pas corrélée aux niveaux d'agrégation plaquetttaire, de P-sélectine ou de récepteurs GPIIb/IIIa.

La prudence est de mise chez les patients traités concomitamment par des AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) et des inhibiteurs de l'agrégation plaquetttaire, car ces médicaments augmentent généralement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

ISRS/IRSN

Comme avec d'autres anticoagulants, il est possible que les patients présentent un risque accru de saignement en cas d'utilisation concomitante avec des ISRS ou des IRSN en raison de leur effet rapporté sur les plaquettes. Lorsqu'ils ont été utilisés de manière concomitante dans le programme clinique sur le rivaroxaban, des taux numériquement plus élevés de saignements cliniquement significatifs, majeurs ou non, ont été observés dans tous les groupes de traitement.

Warfarine

Le passage des patients de la warfarine, un antagoniste de la vitamine K (INR 2,0 à 3,0), au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR 2,0 à 3,0) a augmenté le temps de prothrombine/INR (Neoplastin) de manière plus qu'additive (des valeurs individuelles d'INR pouvant atteindre 12 peuvent être observées), tandis que les effets sur le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et le potentiel de thrombine endogène étaient additifs.

Si l'on souhaite tester les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban pendant la période de conversion, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et l'Heptest peuvent être utilisés, car ces tests n'ont pas été affectés par la warfarine. Le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TP, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ne reflétaient que l'effet du rivaroxaban.

Si l'on souhaite tester les effets pharmacodynamiques de la warfarine pendant la période de conversion, la mesure de l'INR peut être utilisée à la C_{\min} du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente de rivaroxaban), car ce test est très peu affecté par le rivaroxaban à ce moment-là.

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 inducteur puissant du CYP3A4, a entraîné une diminution d'environ 50 % de l'ASC moyenne du rivaroxaban, accompagnée d'une diminution parallèle de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante du rivaroxaban avec d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de rivaroxaban. Par conséquent, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, sauf si le patient est étroitement surveillé pour détecter tout signe ou symptôme de thrombose.

Autres traitements concomitants

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lorsque le rivaroxaban a été co-administré avec le midazolam (substrat du CYP3A4), la digoxine (substrat du P-gp), l'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et du P-gp) ou l'oméprazole

(inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'inhibe ni n'induit aucune isoforme majeure du CYP telle que le CYP3A4.

Paramètres biologiques

Les paramètres de coagulation (par exemple, TP, TCA, HepTest) sont affectés comme prévu par 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. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En raison de la toxicité potentielle sur la reproduction, du risque intrinsèque d'hémorragie lié à l'absence de preuves que le rivaroxaban traverse le placenta, Rivaroxaban Koanaa est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent éviter de tomber enceintes pendant le traitement par le rivaroxaban.

Allaitement

La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies chez les femmes qui allaitent. Les données issues d'études chez l'animal indiquent que le rivaroxaban est sécrété dans le lait. Par conséquent, Rivaroxaban Koanaa est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Il convient de décider s'il faut interrompre l'allaitement ou interrompre/s'abstenir du traitement.

Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'homme pour évaluer les effets du rivaroxaban sur la fertilité. Une étude sur la fertilité masculine et féminine chez le rat n'a révélé aucun effet (voir rubrique 5.3).

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

Rivaroxaban Koanaa a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que syncope (fréquence : peu fréquente) et vertiges (fréquence : fréquente) ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi du rivaroxaban a été évaluée dans treize études pivots de phase III (voir tableau 1).

Au total, 69 608 patients adultes dans dix-neuf études de phase III et 488 patients pédiatriques 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 chez l'adulte et chez l'enfant

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement

Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention de la TEV chez les patients atteints d'une maladie médicale	3 997	10 mg	39 jours
Traitements de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récidives	6 790	Jours 1 à 21 : 30 mg À partir du jour 22 : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitements de la TEV et prévention de la récidive de la TEV chez les nouveau-nés à terme et les enfants âgés de moins de 18 ans après le début d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée en fonction du poids corporel pour obtenir 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 et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients après un SCA	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administrés avec soit AAS ou AAS plus clopidogrel ou ticlopidine	31 mois
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients atteints de coronaropathie/artériopathie périphérique	18 244	5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls	47 mois
	3 256	5 mg co-administrés avec ASA	42 mois

*Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

**Issu de l'étude VOYAGER PAD

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant du rivaroxaban étaient des saignements (voir rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous) (Tableau 2). Les saignements les plus fréquemment rapportés étaient des épistaxis (4,5 %) et des hémorragies gastro-intestinales (3,8 %).

Tableau 2 : Taux d'événements hémorragiques* et d'anémie chez les patients exposés au rivaroxaban dans les études de phase III achevées chez l'adulte et l'enfant

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou	6,8 % des patients	5,9 % des patients
Prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients atteints d'une maladie médicale	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 de la TEV et prévention de la récidive de la TEV chez les nouveau-nés à terme et les enfants âgés de moins de 18 ans après le début d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % des patients
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire	28 pour 100 patients-années	2,5 pour 100 patients-années
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients après un SCA	22 pour 100 années-patients	1,4 pour 100 années-patients
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients atteints de coronaropathie/artériopathie périphérique	6,7 pour 100 années-patients 8,38 pour 100 patients années [#]	0,15 pour 100 années-patients ^{**} 0,74 pour 100 années-patients années ^{*** #}

* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, signalés et évalués.

** Dans l'étude COMPASS, l'incidence de l'anémie est faible, car une approche sélective a été appliquée pour la collecte des événements indésirables

*** Une approche sélective a été appliquée pour la collecte des événements indésirables.

D'après l'étude VOYAGER PAD

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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 d'organes (dans MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquentes ($\geq 1/10$)

fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

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

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

très rares ($< 1/10\,000$)

fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Tableau 3 : Tous les effets indésirables rapportés chez les patients adultes dans les études cliniques de phase III ou après la commercialisation* et dans deux études de phase II et deux études de phase III chez des patients pédiatriques

Fréquent	Peu fréquents	Rares	Très rare	Inconnu
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie (y compris les paramètres de laboratoire correspondants)	Thrombocytose (y compris augmentation du nombre de plaquettes) [^] , thrombocytopénie			
Troubles du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite		Réactions anaphylactiques, y	

	allergique, œdème de Quincke et œdème allergique		compris choc anaphylactique	
Troubles du système nerveux				
Vertiges, maux de tête	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Troubles oculaires				
Hémorragie oculaire (y compris hémorragie conjonctivale)				
Troubles cardiaques				
	Tachycardie			
Troubles vasculaires				
Hypotension, hématome				
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie éosinophile	
Troubles gastro-intestinaux				
Saignements gingivaux, hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie rectale), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A	Sécheresse buccale			
Troubles hépatobiliaires				
Augmentation des transaminases	Insuffisance hépatique, augmentation de la bilirubine, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine ^A , augmentation de la GGT ^A	Ictère, augmentation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans augmentation concomitante de l'ALT), cholestase, hépatite (y compris lésion hépatocellulaire)		
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés				

Prurit (y compris les cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanées	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS	
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleurs dans les extrémités ^A	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome compartimental secondaire à un saignement
Troubles rénaux et urinaires				
Hémorragie de l'appareil génito-urinaire (y compris hématurie et ménorragie ^B), insuffisance rénale (y compris augmentation du taux de créatinine sanguine, augmentation de l'urée sanguine)				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion, Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et réactions au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, diminution de la force et de l'énergie générales (y compris fatigue et asthénie)	Malaise (y compris malaise)	Œdème localisé ^A		
Examens				
	Augmentation du LDH ^A , augmentation de la lipase ^A , augmentation de l'amylase ^A			
Blessures, intoxications et complications liées à l'intervention				
Hémorragie post-opératoire (y compris anémie postopératoire et hémorragie de la plaie) contusion, sécrétion de la		Pseudo-anévrisme vasculaire ^C		

plaie ^A				
--------------------	--	--	--	--

A : observé dans la prévention de la TEV chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou

B : observé dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives, très fréquentes chez les femmes de moins de 55 ans

C : observé comme peu fréquent dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients après un SCA (à la suite d'une intervention coronarienne percutanée)

*Une approche sélective préétablie pour la collecte des événements indésirables a été appliquée dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié après analyse de ces études.

Description de certains effets indésirables

En raison de son mode d'action pharmacologique, l'utilisation de Rivaroxaban Koanaa peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou manifeste provenant de n'importe quel tissu ou organe, pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, symptômes et la gravité (y compris l'issue fatale) varient en fonction 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 »). Dans les études cliniques, des saignements muqueux (c'est-à-dire épistaxis, saignements gingivaux, gastro-intestinaux, génito-urinaires, y compris des saignements vaginaux anormaux ou des saignements menstruels accrus) et une anémie ont été observés plus fréquemment pendant le traitement à long terme par le rivaroxaban que pendant le traitement par les AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, des tests de laboratoire visant à mesurer le taux d'hémoglobine/hématocrite pourraient être utiles pour détecter les saignements occultes et quantifier la pertinence clinique des saignements manifestes, selon ce qui est jugé approprié. Le risque de saignements peut être accru chez certains groupes de patients, par exemple ceux présentant une hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou sous traitement concomitant affectant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être intensifiés et/ou prolongés.

Les complications hémorragiques peuvent se manifester par une faiblesse, une pâleur, des vertiges, des maux de tête ou un gonflement inexpliqué, une dyspnée et un choc inexpliqué. Dans certains cas, à la suite d'une anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels que des douleurs thoraciques ou une angine de poitrine ont été observés.

Des complications connues secondaires à des saignements graves, telles que le syndrome compartimental et l'insuffisance rénale due à une hypoperfusion, ou une néphropathie liée aux anticoagulants, ont été rapportées avec le rivaroxaban. Par conséquent, la possibilité d'une hémorragie doit être prise en compte lors de l'évaluation de l'état de tout patient sous anticoagulant.

Population pédiatrique

Traitement de la TEV et prévention de la récidive de la TEV

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 traitement actif, menées chez des patients pédiatriques âgés de 0 à moins de 18 ans. Les résultats en matière de sécurité étaient globalement similaires entre le rivaroxaban et le comparateur dans les différents groupes d'âge pédiatriques. Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez les 412 enfants et adolescents traités par le rivaroxaban était similaire à celui observé chez la population adulte et cohérent entre les sous-groupes d'âge, bien que l'évaluation soit limitée par le petit nombre de patients.

Chez les patients pédiatriques, les maux de tête (très fréquents, 16,7 %), la fièvre (très fréquente, 11,7 %), l'épistaxis (très fréquente, 11,2 %), les vomissements (très fréquents, 10,7 %), tachycardie (fréquente, 1,5 %), augmentation de la bilirubine (fréquente, 1,5 %) et augmentation de la bilirubine conjuguée (peu fréquente, 0,7 %) ont été rapportés plus fréquemment que chez les adultes. Comme chez la population adulte, une ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquent) des adolescentes après la ménarche. La thrombocytopénie observée dans l'expérience post-commercialisation chez la population adulte était fréquente (4,6 %) dans les études cliniques pédiatriques. Les effets indésirables chez les patients pédiatriques étaient principalement d'intensité légère à modérée.

Notification des effets indésirables suspectés

Il est important de signaler les effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament. Cela permet de surveiller en permanence le rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté via le système national de notification indiqué à l'annexe V.

4.9 Surdosage

Chez l'adulte, de rares cas de surdosage allant jusqu'à 1 960 mg ont été rapportés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement afin de détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir la rubrique « Prise en charge des hémorragies »). Les données disponibles chez l'enfant sont limitées. En raison d'une absorption limitée, un effet plafond sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu à des doses suprathérapeutiques de 50 mg de rivaroxaban ou plus chez l'adulte, mais aucune donnée n'est disponible à des doses suprathérapeutiques chez l'enfant.

Un agent antagoniste spécifique (andexanet alfa) antagonisant l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban est disponible pour les adultes, mais n'est pas établi chez les enfants (voir le résumé des caractéristiques du produit de l'andexanet alfa).

L'utilisation de charbon activé pour réduire l'absorption en cas de surdosage de rivaroxaban peut être envisagée.

Prise en charge des saignements

En cas de complication hémorragique chez un patient recevant du rivaroxaban, la prochaine administration de rivaroxaban doit être retardée ou le traitement doit être interrompu, selon le cas. Le rivaroxaban a une demi-vie d'environ 5 à 13 heures chez l'adulte. La demi-vie chez l'enfant, estimée à l'aide de modèles pharmacocinétiques de population (popPK), est plus courte (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être individualisée en fonction de la gravité et de la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique approprié peut être utilisé si nécessaire, tel qu'une compression mécanique (par exemple en cas d'épistaxis sévère), une hémostase chirurgicale avec des procédures de contrôle des saignements, une réhydratation et un soutien hémodynamique, des produits sanguins (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, en fonction de l'anémie ou de la coagulopathie associée) ou des plaquettes.

Si le saignement ne peut être contrôlé par les mesures ci-dessus, il convient d'envisager l'administration d'un agent spécifique inversant l'effet du rivaroxaban (andexanet alfa), qui antagonise l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban, ou d'un agent procoagulant spécifique, tel que le concentré de complexe prothrombique (PCC), le concentré de complexe prothrombique activé (APCC) ou le facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). Cependant, l'expérience clinique concernant l'utilisation de ces médicaments chez les adultes et les enfants traités par le rivaroxaban est actuellement très limitée. La recommandation repose également sur des données non cliniques limitées. La reprise du traitement par le facteur VIIa recombinant doit être envisagée et ajustée en fonction de l'amélioration du saignement. En fonction de la disponibilité locale, il convient d'envisager de consulter un spécialiste de la coagulation en cas de saignements importants (voir rubrique 5.1).

Le sulfate de protamine et la vitamine K ne devraient pas affecter l'activité anticoagulante du rivaroxaban. L'expérience avec l'acide tranexamique est limitée et il n'existe aucune expérience avec

l'acide aminocaproïque et l'aprotinine chez les adultes recevant du rivaroxaban. Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de ces agents chez les enfants recevant du rivaroxaban. Il n'existe aucune justification scientifique ni expérience concernant l'utilisation de la desmopressine hémostatique systémique chez les personnes recevant du rivaroxaban. En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le rivaroxaban ne devrait pas être 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, biodisponible par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant à la fois la formation de thrombine et le développement de 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'homme. Le temps de prothrombine (TP) est influencé par le rivaroxaban de manière dose-dépendante, avec une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques (valeur r égale à 0,98) si la néoplastine est utilisée pour le dosage. D'autres réactifs donneraient des résultats différents. La lecture du TP doit être effectuée en secondes, car l'INR n'est calibré et validé que pour les coumarines et ne peut être utilisé pour aucun autre anticoagulant.

Chez les patients recevant du rivaroxaban pour le traitement de la TVP et de l'EP et la prévention des récidives, les percentiles 5/95 pour le TP (Neoplastin) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c'est-à-dire au moment de l'effet maximal) pour 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour variaient de 17 à 32 s et pour 20 mg de rivaroxaban une fois par jour de 15 à 30 s. Au creux (8 à 16 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 pour 15 mg deux fois par jour variaient de 14 à 24 secondes et pour 20 mg une fois par jour (18 à 30 heures après la prise du comprimé) de 13 à 20 secondes.

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire recevant du rivaroxaban pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 pour le TP (Neoplastin) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c'est-à-dire au moment de l'effet maximal) chez les patients traités par 20 mg une fois par jour variaient de 14 à 40 s et chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée traités par 15 mg une fois par jour, de 10 à 50 s. Au creux (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 chez les patients traités par 20 mg une fois par jour variaient de 12 à 26 secondes et chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée traités par 15 mg une fois par jour, de 12 à 26 secondes.

Dans une étude de pharmacologie clinique sur l'inversion de la pharmacodynamique du rivaroxaban chez des sujets adultes en bonne santé ($n = 22$), les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types différents de PCC, un PCC à 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un PCC à 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X), ont été évalués. Le PCC à 3 facteurs a réduit les valeurs moyennes du temps de Neoplastin d'environ 1,0 seconde en 30 minutes, contre une réduction d'environ 3,5 secondes observée avec le PCC à 4 facteurs. En revanche, le PCC à 3 facteurs a eu un effet global plus important et plus rapide sur l'inversion des changements dans la génération de thrombine endogène que le PCC à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).

Le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) et le HepTest sont également prolongés de manière dose-dépendante ; cependant, ils ne sont pas recommandés pour évaluer l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban dans la pratique clinique courante. Toutefois, si cela est cliniquement indiqué, les taux de rivaroxaban peuvent être mesurés à l'aide de tests quantitatifs calibrés anti-facteur Xa (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Le TP (réactif néoplastique), l'aPTT et le test anti-Xa (avec un test quantitatif calibré) présentent une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques chez les enfants. La corrélation entre l'anti-Xa et les concentrations plasmatiques est linéaire avec une pente proche de 1. Des écarts individuels avec des valeurs anti-Xa supérieures ou inférieures par rapport aux concentrations plasmatiques correspondantes peuvent se produire. Il n'est pas nécessaire de surveiller systématiquement les paramètres de coagulation pendant le traitement clinique par le rivaroxaban. Toutefois, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations de rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs calibrés anti-facteur Xa en mcg/L (voir le tableau 13 de la section 5.2 pour les plages de concentrations plasmatiques de rivaroxaban observées chez les enfants). La limite inférieure de quantification doit être prise en compte lorsque le test anti-Xa est utilisé pour quantifier les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les enfants. Aucun seuil d'efficacité ou d'événements liés à la sécurité n'a été établi.

Efficacité clinique et sécurité

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire

Le programme clinique sur le rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire.

Dans l'étude pivot en double aveugle ROCKET AF, 14 264 patients ont été randomisés pour recevoir soit 20 mg de rivaroxaban une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min), soit de la warfarine titrée à un INR cible de 2,5 (plage thérapeutique comprise entre 2,0 et 3,0). La durée médiane du traitement était de 19 mois et la durée totale du traitement pouvait atteindre 41 mois.

34,9 % des patients ont été traités par l'acide acétylsalicylique et 11,4 % par un antiarythmique de classe III, notamment l'amiodarone.

Le rivaroxaban n'était pas inférieur à la warfarine pour le critère d'évaluation composite principal, à savoir les accidents vasculaires cérébraux et les embolies systémiques non liées au SNC. Dans la population per protocole sous traitement, un accident vasculaire cérébral ou une embolie systémique est survenu chez 188 patients sous rivaroxaban (1,71 % par an) et 241 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 analysés selon le protocole, les événements primaires sont survenus chez 269 patients sous rivaroxaban (2,12 % par an) et 306 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 d'évaluation secondaires testés par ordre hiérarchique dans l'analyse ITT sont présentés dans le tableau 4.

Chez les patients du groupe sous warfarine, les valeurs de l'INR se situaient dans la fourchette thérapeutique (2,0 à 3,0) en moyenne 55 % du temps (médiane, 58 % ; intervalle interquartile, 43 à 71). L'effet du rivaroxaban n'a pas varié en fonction du niveau de TTR (temps passé dans la fourchette cible d'INR de 2,0 à 3,0) du centre dans les quartiles de taille égale ($P = 0,74$ pour l'interaction). Dans le quartile le plus élevé selon le centre, le rapport de risque (HR) avec le rivaroxaban par rapport à la warfarine était de 0,74 (IC à 95 %, 0,49-1,12).

Les taux d'incidence pour le critère de sécurité principal (événements hémorragiques majeurs et non majeurs cliniquement significatifs) étaient similaires pour les deux groupes de traitement (voir tableau 5).

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

Population étudiée	Analyses ITT de l'efficacité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire		
Dose thérapeutique	Rivaroxaban 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée) Taux d'événements (100 pt-an)	Warfarine ajustée à un INR cible de 2,5 (plage thérapeutique de 2,0 à 3,0) Taux d'événements (100 patients-années)	HR (IC à 95 %) Valeur p, test de supériorité
AVC et embolie systémique non cérébrale	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0
AVC, embolie systémique non liée au SNC et décès d'origine vasculaire	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Accident vasculaire cérébral, embolie systémique non liée au SNC, décès d'origine vasculaire et infarctus du myocarde	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Accident vasculaire cérébral	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolie systémique non liée au 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 : Résultats en matière de sécurité issus de l'étude de phase III ROCKET AF

Population étudiée	Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ^{a)}		
Dose de traitement	Rivaroxaban 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée) Taux d'événements (100 pt-an)	Warfarine ajustée pour atteindre un INR cible de 2,5 (plage thérapeutique intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0) Taux d'événements (100 pt-an)	HR (IC à 95 %) Valeur p
Événements hémorragiques majeurs et non majeurs cliniquement significatifs	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 dus à une hémorragie*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hémorragie d'organe vital*	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
Évents hémorragiques non majeurs cliniquement significatifs	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 de sécurité, sous traitement

* Significatif sur le plan nominal

En plus de l'étude de phase III ROCKET AF, une étude de cohorte prospective, à bras unique, post-autorisation, non interventionnelle et ouverte (XANTUS) avec évaluation centrale des résultats, y compris les événements thromboemboliques et les hémorragies majeures, a été menée. 6 704 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ont été recrutés pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques non liées au système nerveux central (SNC) dans la pratique clinique. Le score CHADS₂ moyen était de 1,9 et le score HAS-BLED de 2,0 dans l'étude XANTUS, contre respectivement 3,5 et 2,8 dans l'étude ROCKET AF. Des hémorragies majeures sont survenues chez 2,1 patients par 100 années-patients. Des hémorragies mortelles ont été rapportées chez 0,2 patient par 100 années-patients et des hémorragies intracrâniennes chez 0,4 patient par 100 années-patients. Des accidents vasculaires cérébraux ou des embolies systémiques non liées au SNC ont été enregistrés chez 0,8 patient par 100 années-patients.

Ces observations en pratique clinique sont conformes au profil de sécurité établi dans cette indication.

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

Patients subissant une cardioversion

Une étude prospective, randomisée, ouverte, multicentrique, exploratoire avec évaluation en aveugle des critères d'évaluation (X-VERT) a été menée chez 1 504 patients (naïfs ou prétraités par anticoagulants oraux) atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et devant subir une cardioversion, afin de comparer le rivaroxaban à un AVK à dose ajustée (randomisation 2:1) dans la prévention des événements cardiovasculaires. Des stratégies de cardioversion guidée par ETO (1 à 5 jours de prétraitement) ou conventionnelle (au moins trois semaines de prétraitement) ont été utilisées. Le critère d'efficacité principal (accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires, embolies systémiques non cérébrales, infarctus du myocarde (IM) et décès cardiovasculaires) a été atteint chez 5 patients (0,5 %) du groupe rivaroxaban (n = 978) et chez 5 patients (1,0 %) du groupe AVK (n = 492 ; RR 0,50 ; IC à 95 % 0,15-1,73 ; population ITT modifiée). Le principal critère d'évaluation de la sécurité (hémorragie majeure) est survenu chez 6 (0,6 %) et 4 (0,8 %) patients dans les groupes rivaroxaban (n = 988) et AVK (n = 499), respectivement (RR 0,76 ; IC à 95 % 0,21-2,67 ; population de sécurité). Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une sécurité comparables entre les groupes traités par rivaroxaban et AVK dans le cadre d'une cardioversion.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire subissant une ICP avec pose de stent

Une étude randomisée, ouverte et multicentrique (PIONEER AF-PCI) a été menée auprès de 2 124 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ayant subi une ICP avec pose de stent pour une maladie athéroscléreuse primaire afin de comparer la sécurité de deux schémas posologiques de rivaroxaban et d'un schéma posologique de AVK. Les patients ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport 1:1:1 pour un traitement global de 12 mois. Les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'AIT ont été exclus.

Le groupe 1 a reçu 15 mg de rivaroxaban une fois par jour (10 mg une fois par jour chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) associé à un inhibiteur P2Y12. Le groupe 2 a reçu 2,5 mg de rivaroxaban deux fois par jour, plus un traitement antiplaquettaire double (clopidogrel 75 mg [ou autre inhibiteur P2Y12] plus acide acétylsalicylique [AAS] à faible dose) pendant 1, 6 ou 12 mois, puis 15 mg de rivaroxaban (ou 10 mg pour les sujets présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) une fois par jour, plus une faible dose d'AAS. Le groupe 3 a reçu un AVK à dose ajustée plus un DAPT pendant 1, 6 ou 12 mois, puis un AVK à dose ajustée plus une faible dose d'AAS.

Le critère d'évaluation principal de la sécurité, à savoir les événements hémorragiques cliniquement significatifs, s'est produit chez 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) et 167 (24,0 %) sujets 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 d'évaluation secondaire (composite d'événements cardiovasculaires : décès cardiovasculaire, IM ou AVC) est survenu chez 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) et 36 (5,2 %) sujets dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement. Chacun des schémas posologiques à base de rivaroxaban a montré une réduction significative des événements hémorragiques cliniquement significatifs par rapport au schéma posologique à base d'AVK chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ayant subi une ICP avec pose de stent.

L'objectif principal de l'étude PIONEER AF-PCI était d'évaluer la sécurité. Les données sur l'efficacité (y compris les événements thromboemboliques) dans cette population sont limitées.

Traitements de la TVP, de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP

Le programme clinique sur le rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban dans le traitement initial et continu de la TVP et de l'EP aiguës et dans la prévention des récidives.

Plus de 12 800 patients ont été étudiés dans le cadre de quatre études cliniques randomisées contrôlées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice) et une analyse groupée prédefinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été réalisée. La durée totale combinée du traitement dans toutes les études était de 21 mois maximum.

Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés pour le traitement de la TVP et la prévention de la récidive de TVP et d'EP (les patients présentant une EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée du traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon le jugement clinique de l'investigateur.

Pour le traitement initial de 3 semaines de la TVP aiguë, 15 mg de rivaroxaban ont été administrés deux fois par jour. Ce traitement a été suivi par 20 mg de rivaroxaban une fois par jour.

Dans l'étude Einstein PE, 4 832 patients atteints d'EP aiguë ont été étudiés pour le traitement de l'EP et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes. La durée du traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon le jugement clinique de l'investigateur.

Pour le traitement initial de l'EP aiguë, 15 mg de rivaroxaban ont été administrés deux fois par jour pendant trois semaines. Ce traitement a été suivi par l'administration de 20 mg de rivaroxaban une fois par jour.

Dans les études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement de comparaison consistait en une administration d'énoxaparine pendant au moins 5 jours en association avec un traitement par antagoniste de la vitamine K jusqu'à ce que le TP/INR se situe dans la fourchette thérapeutique ($\geq 2,0$).

Le traitement a été poursuivi avec une dose d'antagoniste de la vitamine K ajustée afin de maintenir les valeurs du TP/INR dans la fourchette thérapeutique de 2,0 à 3,0.

Dans l'étude Einstein Extension, 1 197 patients atteints de TVP ou d'EP ont été étudiés pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP. La durée du traitement était de 6 ou 12 mois supplémentaires chez les patients qui avaient terminé un traitement de 6 à 12 mois pour une thromboembolie veineuse, selon le jugement clinique de l'investigateur. Le rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour a été comparé à un placebo.

Les études Einstein DVT, PE et Extension ont utilisé les mêmes critères d'efficacité primaires et secondaires prédéfinis. Le critère d'efficacité primaire était la TEV symptomatique récurrente, définie comme la combinaison d'une TVP récurrente ou d'une EP mortelle ou non mortelle. Le critère d'efficacité secondaire était défini comme la combinaison d'une TVP récurrente, d'une EP non mortelle et de la mortalité toutes causes confondues.

Dans l'étude Einstein Choice, 3 396 patients présentant une TVP et/ou une EP symptomatiques confirmées et ayant suivi un traitement anticoagulant pendant 6 à 12 mois ont été étudiés pour la prévention de l'EP mortelle ou de la TVP ou de l'EP symptomatiques récurrentes non mortelles. Les patients présentant une indication de poursuite du traitement anticoagulant à dose thérapeutique ont été exclus de l'étude. La durée du traitement était de 12 mois maximum, en fonction de la date de randomisation individuelle (médiane : 351 jours). Le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour et le rivaroxaban à 10 mg une fois par jour ont été comparés à l'acide acétylsalicylique à 100 mg une fois par jour.

Le critère d'efficacité principal était la TEV symptomatique récurrente, définie comme la combinaison d'une TVP récurrente ou d'une EP mortelle ou non mortelle.

Dans l'étude Einstein DVT (voir tableau 6), le rivaroxaban s'est révélé non inférieur à l'énoxaparine/VKA pour le critère d'efficacité principal ($p < 0,0001$ (test de non-infériorité) ; HR : 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (test de supériorité)). Le bénéfice clinique net prédéfini (critère d'efficacité principal plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,67 ((IC à 95 % : 0,47 - 0,95), valeur p nominale $p = 0,027$) en faveur du rivaroxaban. Les valeurs de l'INR se situaient dans la fourchette thérapeutique en moyenne 60,3 % du temps pendant la durée moyenne du traitement de 189 jours, et 55,4 %, 60,1 % et 62,8 % du temps dans les groupes ayant suivi le traitement pendant 3, 6 et 12 mois, respectivement. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'y avait pas de relation claire entre le niveau moyen de TTR (temps passé dans la fourchette cible d'INR de 2,0 à 3,0) dans les tertiles de taille égale et l'incidence des TEV récurrentes ($P = 0,932$ pour l'interaction). Dans le tertile le plus élevé selon le centre, le HR avec le rivaroxaban par rapport à la warfarine était de 0,69 (IC à 95 % : 0,35-1,35).

Les taux d'incidence pour le critère de sécurité principal (événements hémorragiques majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs) ainsi que pour le critère de sécurité secondaire (événements hémorragiques majeurs) étaient similaires pour les deux groupes de traitement.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase III Einstein DVT

Population étudiée	3 449 patients atteints d'une 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
TEV récurrent symptomatique*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
EP récurrente symptomatique	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
TVP symptomatique récurrente	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1 %)	0

EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Hémorragie majeure ou non majeure cliniquement significative	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 une fois par jour
 b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, en chevauchement avec et suivie d'un AVK
 * $p < 0,0001$ (non-infériorité par rapport à 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), le rivaroxaban s'est révélé non inférieur à l'énoxaparine/AVK pour le critère d'efficacité principal ($p = 0,0026$ (test de non-infériorité) ; HR : 1,123 (0,749 - 1,684)). Le bénéfice clinique net prédéfini (critère d'efficacité principal plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,849 (IC à 95 % : 0,633 - 1,139), valeur p nominale $p = 0,275$. Les valeurs de l'INR se situaient dans la fourchette thérapeutique en moyenne 63 % du temps pendant la durée moyenne du traitement de 215 jours, et 57 %, 62 % et 65 % du temps dans les groupes dont la durée de traitement prévue était respectivement de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'y avait pas de relation claire entre le niveau moyen de TTR (temps dans la fourchette cible d'INR de 2,0 à 3,0) dans les tertiles de taille égale et l'incidence d's de TEV récurrentes ($p = 0,082$ pour l'interaction). Dans le tertile le plus élevé selon le centre, le HR avec le rivaroxaban par rapport à la warfarine était de 0,642 (IC à 95 % : 0,277 - 1,484).

Les taux d'incidence du critère d'évaluation principal de sécurité (événements hémorragiques majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs) étaient légèrement plus faibles dans le groupe traité par rivaroxaban (10,3 % (249/2412)) que dans le groupe traité par énoxaparine/AVK (11,4 % (274/2405)). L'incidence du critère secondaire de sécurité (hémorragies majeures) était 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 : Résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase III Einstein PE

Population étudiée	4 832 patients atteints d'une EP symptomatique aiguë	
Dose 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
TEV récurrent symptomatique*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
EP récurrente symptomatique	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
TVP symptomatique récidivante	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
EP et TVP symptomatiques	0	2 (<0,1 %)
EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Hémorragie majeure ou non majeure cliniquement significative	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 une fois par jour

- b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, en chevauchement avec et suivie d'un AVK

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

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

Tableau 8 : Résultats d'efficacité et de sécurité issus de l'analyse groupée des études de phase III Einstein DVT et Einstein PE

Population étudiée	8 281 patients présentant une TVP ou une EP symptomatique
---------------------------	--

Dose et durée du traitement	aiguë	
	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
TEV symptomatique récurrent*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
EP récurrente symptomatique	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
TVP symptomatique récurrente	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Hémorragie majeure ou non majeure cliniquement significative	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Évènements hémorragiques majeurs	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, en chevauchement avec et suivie d'un AVK

* p < 0,0001 (non-infériorité par rapport à un HR prédéfini de 1,75) ; HR : 0,886 (0,661 - 1,186)

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

Dans l'étude Einstein Extension (voir tableau 9), le rivaroxaban s'est révélé supérieur au placebo pour les critères d'efficacité principaux et secondaires. Pour le critère de sécurité principal (événements hémorragiques majeurs), le taux d'incidence était numériquement plus élevé, mais non significatif, chez les patients traités par rivaroxaban 20 mg une fois par jour par rapport au placebo. Le critère de sécurité secondaire (événements hémorragiques majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs) a montré des taux plus élevés chez les patients traités par rivaroxaban 20 mg une fois par jour par rapport au placebo.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase III Einstein Extension

Population étudiée	1 197 patients ont poursuivi le traitement et la prévention de la thromboembolie veineuse récurrente	
Dose et durée du traitement	Rivaroxaban ^{a)} 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
TEV récurrent symptomatique*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
EP récurrente symptomatique	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
TVP symptomatique récidivante	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
EP fatale/décès où l'EP ne peut être exclue	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Évènements hémorragiques majeurs	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Évènements cliniquement significatifs non majeurs	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)
Saignement		

a) Rivaroxaban 20 mg une fois par jour

*p < 0,0001 (supériorité), HR : 0,185 (0,087 - 0,393)

Dans l'étude Einstein Choice (voir tableau 10), le rivaroxaban à 20 mg et à 10 mg s'est révélé supérieur à l'acide acétylsalicylique à 100 mg pour le critère d'efficacité principal. Le critère de sécurité principal (événements hémorragiques majeurs) était similaire chez les patients traités par rivaroxaban à 20 mg et à 10 mg une fois par jour par rapport à l'acide acétylsalicylique à 100 mg.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase III Einstein Choice

Population étudiée	3 396 patients ont poursuivi la prévention des thromboembolies veineuses récurrentes
---------------------------	---

Dose de traitement	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
TEV symptomatique récurrent	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
EP récurrente symptomatique	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
TVP récurrente symptomatique	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
TEV symptomatique récurrent, IM, AVC ou embolie systémique non liée au SNC systémique	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Événements hémorragiques majeurs	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Hémorragies non majeures cliniquement significatives	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV symptomatique récurrent ou hémorragie majeure (bénéfice clinique net)	23 (2,1 %) +	17 (1,5 %) ++	53 (4,7 %)

*p<0,001 (supériorité) Rivaroxaban 20 mg une fois par jour vs 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 vs AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14-0,47)

+Rivaroxaban 20 mg une fois par jour vs ASA 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominal)

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

En plus du programme EINSTEIN de phase III, une étude de cohorte prospective, non interventionnelle et ouverte (XALIA) avec évaluation centrale des résultats, notamment la TEV récurrente, les hémorragies majeures et les décès, a été menée. 5 142 patients atteints de TVP aiguë ont été recrutés afin d'étudier la sécurité à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant standard dans la pratique clinique.

Les taux d'hémorragie majeure, de TEV récurrente et de mortalité toutes causes confondues pour le rivaroxaban étaient respectivement de 0,7 %, 1,4 % et 0,5 %. Il existait des différences dans les caractéristiques initiales des patients, notamment en termes d'âge, de cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse stratifiée par score de propension prédéfini a été utilisée pour ajuster les différences initiales mesurées, mais des facteurs de confusion résiduels peuvent néanmoins influencer les résultats. Les HR ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement standard pour les hémorragies majeures, les TEV récurrentes et la mortalité toutes causes confondues étaient respectivement 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 auprès de plus de 40 000 patients sans antécédents de cancer dans quatre pays, 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 thromboemboliques/TEV symptomatiques/cliniquement apparents conduisant à une hospitalisation variaient de 0,64 (IC à 95 % : 0,40 - 0,97) au Royaume-Uni à 2,30 (IC à 95 % : 2,11 - 2,51) en Allemagne. Les hémorragies ayant entraîné une hospitalisation ont été observées à des taux par 100 patients-années de 0,31 (IC à 95 % : 0,23-0,42) pour les hémorragies intracrâniennes, 0,89 (IC à 95 %

: 0,67-1,17) pour les hémorragies gastro-intestinales, 0,44 (IC à 95 % : 0,26-0,74) pour les hémorragies urogénitales et 0,41 (IC à 95 % : 0,31-0,54) pour les autres hémorragies.

Population pédiatrique

Traitemen^t de la TEV et prévention de la récidive de la TEV chez les patients pédiatriques

Au total, 727 enfants présentant une TEV aiguë confirmée, dont 528 ont reçu du rivaroxaban, ont été étudiés dans le cadre de 6 études pédiatriques multicentriques ouvertes. L'ajustement posologique en fonction du poids corporel chez les patients âgés de 0 à moins de 18 ans a entraîné une exposition au rivaroxaban similaire à celle observée chez les patients adultes atteints de TVP traités par rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour, comme l'a confirmé l'étude de phase III (voir rubrique 5.2).

L'étude de phase III EINSTEIN Junior était une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée par traitement actif et ouverte, menée chez 500 patients pédiatriques (âgés de la naissance à moins de 18 ans) présentant une TEV aiguë confirmée.

Elle a porté sur 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 de < 2 ans.

La TEV indexée a été classée comme une TEV liée à un cathéter veineux central (CVC-TEV ; 90/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 37/165 patients dans le groupe comparateur), thrombose veineuse cérébrale et sinusale (CVST ; 74/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 43/165 patients dans le groupe comparateur) et toutes les autres, y compris la TVP et l'EP (TEV non liée à un CVC ; 171/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 85/165 patients dans le groupe comparateur). La présentation la plus courante de la thrombose index chez les enfants âgés de 12 à < 18 ans était une TEV non liée à un CVC chez 211 (76,4 %) ; chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans et de 2 à < 6 ans, il s'agissait de TVC chez 48 (47,5 %) et 35 (50,7 %) patients, respectivement ; et chez les enfants âgés de < 2 ans, il s'agissait de TEVC chez 37 (68,5 %) patients. Aucun enfant de moins de 6 mois n'a présenté de CVST dans le groupe rivaroxaban. 22 des patients atteints de CVST présentaient une infection du SNC (13 patients dans le groupe rivaroxaban et 9 patients dans le groupe comparateur).

La TEV a été provoquée 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 à doses thérapeutiques d'HNF, d'HBPM ou de fondaparinux pendant au moins 5 jours, puis ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit des doses de rivaroxaban ajustées en fonction du poids corporel, soit le traitement du groupe témoin (héparines, AVK) pendant une période de traitement principale de 3 mois (1 mois pour les enfants de moins de 2 ans atteints de TEVC-CVC). À la fin de la période de traitement principale de l'étude, le test d'imagerie diagnostique d', qui avait été réalisé au départ, a été répété, si cela était cliniquement possible. Le traitement de l'étude pouvait être arrêté à ce stade ou, à la discréction de l'investigateur, poursuivi jusqu'à 12 mois au total (jusqu'à 3 mois pour les enfants de moins de 2 ans atteints de TEVC-CVC).

Le critère d'efficacité principal était la TEV symptomatique récurrente. Le critère de sécurité principal était la combinaison des hémorragies majeures et des hémorragies non majeures cliniquement significatives (CRNMB). Tous les critères d'efficacité et de sécurité ont été évalués de manière centralisée par un comité indépendant qui ignorait l'attribution du traitement. Les résultats d'efficacité et de sécurité sont présentés dans les tableaux 11 et 12 ci-dessous.

Des TEV récurrentes sont survenues dans le groupe rivaroxaban chez 4 des 335 patients et dans le groupe comparateur chez 5 des 165 patients. Le composite des hémorragies majeures et des HEMCR a été rapporté chez 10 des 329 patients (3 %) traités par rivaroxaban et chez 3 des 162 patients (1,9 %) traités par le comparateur. Un bénéfice clinique net (TEV symptomatique récurrent 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. Une normalisation de la charge thrombotique lors d'une imagerie répétée a été observée chez 128 des 335 patients traités par rivaroxaban et chez 43 des 165 patients du groupe comparateur. Ces résultats étaient globalement similaires dans les différents groupes d'âge. On a observé 119 (36,2 %) enfants présentant un saignement lié au traitement dans le groupe rivaroxaban et 45 (27,8 %) enfants 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*
TEV récurrent (critère d'efficacité principal)	4 (1,2 %, IC à 95 % 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, IC à 95 %) 1,2 % - 6,6 %)
Composite : TEV symptomatique récurrent + détérioration asymptomatique lors d'un nouvel examen d'imagerie	5 (1,5 %, IC à 95 % 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, IC à 95 % 1,6 % – 7,6 %)
Composite : TEV symptomatique récurrent + détérioration asymptomatique + aucun changement à l'imagerie répétée	21 (6,3 %, IC à 95 % 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, IC à 95 % 7,3 % – 17,4 %)
Normalisation lors d'une nouvelle imagerie	12 (38,2 %, IC à 95 % 33,0 % - 43,5 %)	4 (26,1 %, IC à 95 % 19,8 % - 33,0 %)
Composite : TEV symptomatique récurrent + majeur saignement (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 mortelle ou non mortelle	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, tous les enfants randomisés

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

	Rivaroxaban N = 329*	Comparateur N = 162*
Composite : hémorragie majeure + CRNMB (critère d'évaluation principal de sécurité)	10 (3,0 %, IC à 95 % 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, IC à 95 % 0,5 % - 5,3 %)
Hémorragie majeure	0 (0,0 %, IC à 95 % 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, IC à 95 % 0,2 % - 4,3 %)
Tout saignement survenu pendant le traitement	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = ensemble d'analyse de sécurité, tous les enfants randomisés et ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

Le profil d'efficacité et de sécurité du rivaroxaban était largement similaire entre la population pédiatrique atteinte de TEV et la population adulte atteinte de TVP/EP. Cependant, la proportion de sujets présentant un saignement quelconque était plus élevée dans la population pédiatrique atteinte de TEV que dans la population adulte atteinte de TVP/EP.

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides triple positif à haut risque

Dans une étude multicentrique randomisée ouverte, sponsorisée par un investigateur et avec évaluation en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients ayant des antécédents de thrombose, diagnostiqués avec un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (positifs aux 3 tests antiphospholipides :

anticoagulant lupique, anticorps anticardiolipines et anticorps anti-βeta 2-glycoprotéine I). L'étude a été interrompue prématurément après le recrutement de 120 patients en raison d'un excès d'événements chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen a été de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir 20 mg de rivaroxaban (15 mg pour les patients présentant une clairance de la créatinine (CrCl) $< 50 \text{ ml/min}$) et 61 pour recevoir de la warfarine (INR 2,0-3,0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés pour recevoir le rivaroxaban (4 accidents vasculaires cérébraux ischémiques et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés pour recevoir la warfarine. Des hémorragies majeures sont survenues chez 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a dispensé l'obligation de présenter les résultats d'études avec le rivaroxaban dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (voir la rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les informations suivantes sont basées sur les données obtenues chez l'adulte. Le rivaroxaban est rapidement absorbé, les concentrations maximales (Cmax) apparaissant 2 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption orale du rivaroxaban est presque complète et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour les doses de 2,5 mg et 10 mg, indépendamment du jeûne ou de l'alimentation. La prise avec des aliments n'affecte pas l'ASC ou la Cmax du rivaroxaban aux doses de 2,5 mg et 10 mg. En raison d'une absorption réduite, une biodisponibilité orale de 66 % a été déterminée pour le comprimé de 20 mg à jeun. Lorsque les comprimés de 20 mg de rivaroxaban sont pris avec de la nourriture, une augmentation de 39 % de l'ASC moyenne a été observée par rapport à la prise à jeun, ce qui indique une absorption presque complète et une biodisponibilité orale élevée. Le rivaroxaban 15 mg doit être pris avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique du rivaroxaban est approximativement linéaire jusqu'à environ 15 mg une fois par jour à jeun. À jeun, les comprimés de rivaroxaban à 10 mg, 15 mg et 20 mg ont montré une proportionnalité à la dose. À des doses plus élevées, le rivaroxaban présente une absorption limitée par la dissolution, avec une biodisponibilité et un taux d'absorption diminués à mesure que la dose augmente.

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

L'absorption du rivaroxaban dépend du site de sa libération dans le tractus gastro-intestinal. Une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la Cmax par rapport au comprimé a été rapportée lorsque le granulé de rivaroxaban est libéré dans la partie proximale de l'intestin grêle. L'exposition est encore réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la partie 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 cela peut entraîner une réduction de l'absorption et de l'exposition au rivaroxaban.

La bioéquivalence a été démontrée pour la formulation sous forme de film orodispersible par rapport au comprimé à la dose de 10 mg à jeun ainsi qu'à la dose de 20 mg après un repas.

Population pédiatrique

Les enfants ont reçu le comprimé ou la suspension buvable de rivaroxaban pendant ou immédiatement après un repas ou la prise d'aliments, avec une portion habituelle de liquide afin de garantir une

administration fiable chez les enfants. Comme chez les adultes, le rivaroxaban est facilement absorbé après administration orale sous forme de comprimé ou de granulés pour suspension buvable chez les enfants. Aucune différence n'a été observée entre le comprimé et les granulés pour suspension buvable en termes de vitesse ou d'étendue de l'absorption. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible après administration intraveineuse chez l'enfant, de sorte que la biodisponibilité absolue du rivaroxaban chez l'enfant est inconnue. Une diminution de la biodisponibilité relative pour des doses croissantes (en mg/kg de poids corporel) a été observée, ce qui suggère des limitations d'absorption pour les doses plus élevées, même lorsqu'elles sont prises avec de la nourriture. Les films orodispersibles de rivaroxaban à 15 mg doivent être pris avec un repas ou avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques chez l'adulte est élevée, environ 92 % à 95 %, l'albumine sérique étant le principal composant de liaison. Le volume de distribution est modéré, avec un Vss d'environ 50 litres.

Population pédiatrique

Les données *in vitro* n'indiquent pas de différences significatives dans la liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques chez les enfants de différents groupes d'âge et par rapport aux adultes. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible après administration intraveineuse de rivaroxaban chez l'enfant. Le V_(ss) estimé par modélisation pharmacocinétique de population chez l'enfant (âgé de 0 à < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrit par une fonction allométrique, avec une moyenne de 113 L pour un sujet pesant 82,8 kg.

Biotransformation et élimination

Chez l'adulte, environ les deux tiers de la dose administrée de rivaroxaban subissent une dégradation métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le dernier tiers de la dose administrée est directement excrété par voie rénale sous forme de substance active inchangée dans l'urine, principalement par sécrétion rénale active.

Le rivaroxaban est métabolisé par le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants du CYP. La dégradation oxydative du fragment morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux sites de biotransformation. D'après des études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (P-glycoprotéine) et Bcrp (protéine de résistance au cancer du sein).

Le rivaroxaban inchangé est le composé le plus important dans le plasma humain, aucun métabolite circulant majeur ou actif n'étant présent. Avec une clairance systémique d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration orale, l'élimination est limitée par la vitesse d'absorption. L'élimination du rivaroxaban du plasma se produit avec des demi-vies terminales de 5 à 9 heures chez les jeunes et de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

Aucune donnée spécifique au métabolisme chez l'enfant n'est disponible. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible après administration intraveineuse de rivaroxaban chez l'enfant. La CL estimée par modélisation pharmacocinétique de population chez l'enfant (âgé de 0 à < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrite par une fonction allométrique, avec une moyenne de 8 L/h pour un sujet pesant 82,8 kg. Les valeurs moyennes géométriques des demi-vies d'élimination (t_{1/2}) estimées à partir d'une modélisation pharmacocinétique de population diminuent avec l'âge et varient de 4,2 h chez les adolescents à environ 3 h chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, puis à 1,9 et 1,6 h chez les enfants âgés respectivement de 0,5 à < 2 ans et de moins de 0,5 an.

Populations particulières

Sexe

Chez les adultes, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les patients masculins et féminins en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamique. Une analyse exploratoire n'a révélé aucune différence significative dans l'exposition au rivaroxaban entre les enfants masculins et féminins.

Population âgée

Les patients âgés ont présenté des concentrations plasmatiques plus élevées que les patients plus jeunes, avec des valeurs moyennes de l'ASC environ 1,5 fois plus élevées, principalement en raison d'une clairance totale et rénale (apparente) réduite. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Differentes catégories de poids

Chez les adultes, les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une faible influence sur les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (moins de 25 %). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Chez les enfants, la posologie du rivaroxaban est basée sur le poids corporel. Une analyse exploratoire n'a pas révélé d'impact significatif de l'insuffisance pondérale ou de l'obésité sur l'exposition au rivaroxaban chez les enfants.

Différences interethniques

Chez les adultes, aucune différence interethnique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois en ce qui concerne la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du rivaroxaban.

Une analyse exploratoire n'a pas révélé de différences interethniques pertinentes dans l'exposition au rivaroxaban chez les enfants japonais, chinois ou asiatiques hors du Japon et de la Chine par rapport à l'ensemble de la population pédiatrique respective.

Insuffisance hépatique

Les patients adultes cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique légère (classée Child Pugh A) n'ont présenté que des modifications mineures de la pharmacocinétique du rivaroxaban (augmentation moyenne de 1,2 fois de l'ASC du rivaroxaban), presque comparables à celles observées chez le groupe témoin sain apparié. Chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (classée Child Pugh B), l'ASC moyenne du rivaroxaban a augmenté de manière significative de 2,3 fois par rapport aux volontaires sains. L'ASC non liée a été multipliée par 2,6. Ces patients présentaient également une élimination rénale réduite du rivaroxaban, similaire à celle des patients atteints d'insuffisance rénale modérée. Il n'existe aucune donnée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été multipliée par 2,6 chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TP a également été multiplié par 2,1. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée étaient plus sensibles au rivaroxaban, ce qui a entraîné une relation PK/PD plus marquée entre la concentration et le TP. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique associée à une coagulopathie et à un risque hémorragique cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques de classe B et C selon l'échelle de Child-Pugh (voir rubrique 4.3). Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Chez les adultes, une augmentation de l'exposition au rivaroxaban a été observée, corrélée à une diminution de la fonction rénale, telle qu'évaluée par les mesures de la clairance de la créatinine. Chez les personnes présentant une insuffisance légère (clairance de la créatinine 50 à 80 ml/min), modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (ASC) ont augmenté respectivement de 1,4, 1,5 et 1,6 fois. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques étaient plus prononcées. Chez les personnes présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère,

l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été multipliée respectivement par 1,5, 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TP a également été multiplié respectivement par 1,3, 2,2 et 2,4.

Il n'existe aucune donnée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min. En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le rivaroxaban ne devrait pas être dialysable. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min. Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

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

Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients recevant du rivaroxaban pour le traitement d'une TVP aiguë à raison de 20 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle de prédiction à 90 %) 2 à 4 heures et environ 24 heures après la prise (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales pendant l'intervalle posologique) était respectivement de 215 (22 à 535) et 32 (6 à 239) mcg/l, respectivement.

Chez les patients pédiatriques atteints de TEV aiguë recevant du rivaroxaban ajusté en fonction du poids corporel, ce qui conduit à une exposition similaire à celle observée chez les patients adultes atteints de TVP recevant une dose de 20 mg une fois par jour, les concentrations moyennes géométriques (intervalle à 90 %) aux intervalles de prélèvement représentant approximativement les concentrations maximales et minimales pendant l'intervalle posologique sont résumées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Statistiques récapitulatives (moyenne géométrique (intervalle à 90 %)) des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du rivaroxaban (mcg/L) par schéma posologique et âge

Intervalle de temps								
n.j.	N	12 - < 18 ans	N	6 - < 12 ans				
2,5-4 h après	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h après	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	N	6 à moins de 12 ans	N	2 - < 6 ans	N	0,5 - < 2 ans		
2,5-4 h après	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h après	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
n.d.	N	2 - < 6 ans	N	Naissance - < 2 ans	N	0,5 - < 2 ans	N	Naissance - < 0,5 an
0,5-3 h après	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 après	3	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)

o.d. = une fois par jour, b.i.d. = deux fois par jour, t.i.d. trois fois par jour, n.c. = non calculé
 Les valeurs inférieures à la limite inférieure de quantification (LLOQ) ont été remplacées par 1/2 LLOQ pour le calcul des statistiques (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique de rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TP, TCA, Heptest) a été évaluée après l'administration d'une large gamme de doses (5 à 30 mg deux fois par jour). La relation entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été mieux décrite par un modèle Emax. Pour le TP, le modèle d'interception linéaire décrivait généralement mieux les données. La pente variait considérablement en fonction des différents réactifs TP utilisés. Lorsque le TP Neoplastin était utilisé, le TP de base était d'environ 13 s et la pente était d'environ 3 à 4 s/(100 mcg/l). Les résultats des analyses PK/PD en phases II et III étaient cohérents avec les données établies chez des sujets sains.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans l'indication de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans.

5.3 Données précliniques sur la sécurité

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'être humain sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité juvénile.

Les effets observés dans les études de toxicité à doses répétées étaient principalement dus à l'activité pharmacodynamique exagérée 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 fertilité masculine ou féminine n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité reproductive liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (par exemple, complications hémorragiques). Une toxicité embryo-fœtale (perte post-implantation, retard/accélération de l'ossification, multiples taches claires hépatiques) et une incidence accrue de malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Dans l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une viabilité réduite de la progéniture a été observée à des doses toxiques pour les mères.

Le rivaroxaban a été testé chez des rats juvéniles pendant une durée de traitement allant jusqu'à 3 mois à partir du 4e jour postnatal, montrant une augmentation non liée à la dose des hémorragies péri-insulaires. Aucun signe de toxicité spécifique à un organe cible n'a été observé.

6. DÉTAILS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline

Hypromellose

Povidone K30

Hydroxystéarate de macrogolglycérol

Laurylsulfate de sodium

Sucralose

Maltodextrine

Oxyde de fer rouge

Arôme de menthe poivrée

Citrate de triéthyle
Glycérol

6,2 Incompatibilités

Sans objet.

6,3 Durée de conservation

18 mois

6,4 Précautions particulières de conservation

Le produit doit être conservé dans son emballage d'origine et ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6,5 Nature et contenu du récipient

Chaque film orodispersible est conditionné dans un emballage laminé à 4 couches (c'est-à-dire papier/PET/Alu/PE-sachet).

Conditionnement

10 films orodispersibles
30 films orodispersibles

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6,6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

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

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numéro 122, 4^o 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelone),
Espagne

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

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

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

Date de la première autorisation : 19 septembre 2025

10 DATE DE RÉVISION DU TEXTE

1. NOM DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Koanaa 20 mg Films orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque film orodispersible contient 20 mg de rivaroxaban.

Excipient à effet connu

Chaque film orodispersible contient 0,250 mg d'hydroxystéarate de macrogolglycérol, voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Film orodispersible

Film fin de couleur rouge clair, de forme rectangulaire, se dissolvant dans la bouche. Chaque film mesure environ 28 x 40 mm et a une épaisseur de 0,080 mm.

4. DÉTAILS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, tels qu'une insuffisance cardiaque congestive, une hypertension, un âge ≥ 75 ans, un diabète sucré, des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte. (Voir rubrique 4.4 pour les patients atteints d'EP hémodynamiquement instable.)

Population pédiatrique

Traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et prévention de la récidive de TEV chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans et pesant plus de 50 kg après au moins 5 jours de traitement anticoagulant parentéral initial.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez l'adulte

La dose recommandée est de 20 mg une fois par jour, ce qui correspond également à la dose maximale recommandée.

Le traitement par Rivaroxaban Koanaa doit être poursuivi à long terme, à condition que les bénéfices en termes de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques l'emportent sur le risque hémorragique (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Rivaroxaban Koanaa immédiatement et poursuivre le lendemain avec la prise quotidienne unique recommandée. La dose ne doit pas être doublée le même jour pour compenser une dose oubliée.

Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte
La dose recommandée pour le traitement initial de la TVP aiguë ou de l'EP est de 15 mg deux fois par jour pendant les trois premières semaines, suivie de 20 mg une fois par jour pour la poursuite du traitement et la prévention de la récidive de TVP et d'EP.

Un traitement de courte durée (au moins 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque transitoires majeurs (c'est-à-dire une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme récent). Un traitement de plus longue durée doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée non liée à des facteurs de risque transitoires majeurs, une TVP ou une EP non provoquée, ou des antécédents de TVP ou d'EP récurrentes.

Lorsqu'une prévention prolongée de la TVP et de l'EP récurrentes est indiquée (après au moins 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP), la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour. Chez les patients chez lesquels

le risque de récidive de TVP ou d'EP est considéré comme élevé, par exemple ceux présentant des comorbidités compliquées ou ayant développé une récidive de TVP ou d'EP sous prévention prolongée par Rivaroxaban Koanaa à raison de 10 mg une fois par jour, une dose de Rivaroxaban Koanaa à raison de 20 mg une fois par jour doit être envisagée.

La durée du traitement et le choix de la dose doivent être individualisés après une évaluation minutieuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4).

	Période	Schéma posologique	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des récidives de TVP et d'EP	Jours 1 à 21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	À partir du jour 22	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des récidives de TVP et d'EP	Après avoir suivi un traitement d'au moins 6 mois pour une TVP ou une EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

Si une dose est oubliée pendant la phase de traitement à raison de 15 mg deux fois par jour (jours 1 à 21), le patient doit prendre Rivaroxaban Koanaa immédiatement afin de garantir la prise de 30 mg de Rivaroxaban Koanaa par jour. Dans ce cas, deux films orodispersibles à 15 mg peuvent être pris en une seule fois. Le patient doit poursuivre le traitement normal à raison de 15 mg deux fois par jour comme recommandé le lendemain. Si une dose est oubliée pendant la phase de traitement à raison d'une fois par jour, le patient doit prendre Rivaroxaban Koanaa immédiatement et poursuivre le lendemain avec la prise quotidienne recommandée. La dose ne doit pas être doublée le même jour pour compenser une dose oubliée.

Traitement de la TEV et prévention de la récidive de la TEV chez les enfants et les adolescents
Le traitement par Rivaroxaban Koanaa chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans doit être instauré après au moins 5 jours de traitement anticoagulant parentéral initial (voir rubrique 5.1).

La dose pour les enfants et les adolescents est calculée en fonction du poids corporel.

- Poids corporel compris entre 30 et 50 kg : une dose quotidienne unique de 15 mg de rivaroxaban est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.
- Poids corporel supérieur ou égal à 50 kg : une dose quotidienne unique de 20 mg de rivaroxaban est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.

Les films Rivaroxaban Koanaa ne doivent pas être prescrits aux patients dont le poids corporel est inférieur à 30 kg.

Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose réévaluée régulièrement. Cela permet de s'assurer que la dose thérapeutique est maintenue. Les ajustements posologiques doivent être effectués uniquement en fonction des variations du poids corporel.

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 mois chez les enfants et les adolescents. Il peut être prolongé jusqu'à 12 mois si cela est cliniquement nécessaire. Aucune donnée disponible chez l'enfant ne permet de recommander une réduction de la dose après 6 mois de traitement. Le rapport bénéfice/risque d'une poursuite du traitement après 3 mois doit être évalué au cas par cas, en tenant compte du risque de récidive thrombotique par rapport au risque potentiel de saignement.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible après avoir été constatée, mais uniquement le jour même. Si cela n'est pas possible, le patient doit sauter la dose oubliée et poursuivre avec la dose suivante comme prescrit. Le patient ne doit pas prendre deux doses pour compenser une dose oubliée.

Passage des antagonistes de la vitamine K (AVK) au rivaroxaban Koanaa

- Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques :
Le traitement par AVK doit être arrêté et le traitement par Rivaroxaban Koanaa doit être instauré lorsque le rapport international normalisé (INR) est $\leq 3,0$.
- Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives chez l'adulte et traitement de la TEV et prévention des récidives chez l'enfant :
Le traitement par AVK doit être arrêté et le traitement par Rivaroxaban Koanaa doit être instauré dès que l'INR est $\leq 2,5$.

Lors du passage des patients des AVK au Rivaroxaban Koanaa, les valeurs de l'INR seront faussement élevées après la prise du Rivaroxaban Koanaa. L'INR n'est pas valable pour mesurer l'activité anticoagulante du Rivaroxaban Koanaa et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5).

Passage du Rivaroxaban Koanaa aux antagonistes de la vitamine K (AVK)

Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante pendant la transition du Rivaroxaban Koanaa aux AVK. Une anticoagulation adéquate et continue doit être assurée pendant toute transition vers un autre anticoagulant. Il convient de noter que le Rivaroxaban Koanaa peut contribuer à une élévation de l'INR.

Chez les patients passant du Rivaroxaban Koanaa aux AVK, les AVK doivent être administrés simultanément jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$. Pendant les deux premiers jours de la période de conversion, la posologie initiale standard des AVK doit être utilisée, suivie d'une posologie des AVK guidée par le test INR. Lorsque les patients sont traités à la fois par Rivaroxaban Koanaa et par un AVK, le test INR ne doit pas être effectué moins de 24 heures après la dose précédente, mais avant la dose suivante de Rivaroxaban Koanaa. Une fois le traitement par Rivaroxaban Koanaa arrêté, le test INR peut être effectué de manière fiable au moins 24 heures après la dernière dose (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Patients pédiatriques :

Les enfants qui passent du Rivaroxaban Koanaa aux AVK doivent continuer à prendre le Rivaroxaban Koanaa pendant 48 heures après la première dose d'AVK. Après 2 jours de co-administration, l'INR doit être mesuré avant la prochaine dose prévue de Rivaroxaban Koanaa. Il est recommandé de poursuivre la co-administration du Rivaroxaban Koanaa et des AVK jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$.

Une fois le traitement par Rivaroxaban Koanaa arrêté, le test INR peut être effectué de manière fiable 24 heures après la dernière dose (voir ci-dessus et la section 4.5).

Passage d'un anticoagulant parentéral au Rivaroxaban Koanaa

Pour les patients adultes et pédiatriques recevant actuellement un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et commencer le Rivaroxaban Koanaa 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour la prochaine administration du médicament parentéral (par exemple, héparines de bas poids moléculaire) ou au moment de l'arrêt d'un médicament parentéral administré en continu (par exemple, héparine non fractionnée intraveineuse).

Passage du Rivaroxaban Koanaa à des anticoagulants parentéraux

Arrêter Rivaroxaban Koanaa et administrer la première dose d'anticoagulant parentéral au moment où la dose suivante de Rivaroxaban Koanaa aurait dû être prise.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Adultes :

Les données cliniques limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 29 ml/min) indiquent que les concentrations plasmatiques de rivaroxaban sont significativement augmentées. Par conséquent, Rivaroxaban Koanaa doit être utilisé avec prudence chez ces patients. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 29 ml/min), les recommandations posologiques suivantes s'appliquent :

- Pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).
- Pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention de la récidive de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par 15 mg deux fois par jour pendant les 3 premières semaines. Par la suite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour, une réduction de la dose de 20 mg une fois par jour à 15 mg une fois par jour doit être envisagée si le risque évalué de saignement chez le patient l'emporte sur le risque de récidive de TVP et d'EP. La recommandation d'utiliser une dose de 15 mg est basée sur une modélisation pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans ce contexte clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Lorsque la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique :

- Enfants et adolescents présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire de 50 à 80 ml/min/1,73 m²) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sur la base des données chez l'adulte et des données limitées chez l'enfant (voir rubrique 5.2).
- Enfants et adolescents présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire < 50 ml/min/1,73 m²) : Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandé en l'absence de données cliniques (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Rivaroxaban Koanaa est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique associée à une coagulopathie et présentant un risque hémorragique cliniquement significatif, y compris les

patients cirrhotiques de classe B et C selon l'échelle de Child-Pugh (voir rubriques 4.3 et 5.2). Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Poids

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'adulte (voir rubrique 5.2).

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

Sexe

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Patients subissant une cardioversion

Le traitement par Rivaroxaban Koanaa peut être instauré ou poursuivi chez les patients pouvant nécessiter une cardioversion.

Pour une cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETE) chez des patients n'ayant pas reçu de traitement anticoagulant préalable, le traitement par Rivaroxaban Koanaa doit être instauré au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2). Pour tous les patients, il convient de vérifier avant la cardioversion que le patient a pris Rivaroxaban Koanaa conformément à la prescription. Les décisions concernant le début et la durée du traitement doivent tenir compte des recommandations établies dans les lignes directrices relatives au traitement anticoagulant chez les patients subissant une cardioversion.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire subissant une ICP (intervention coronarienne percutanée) avec pose de stent

L'expérience est limitée en ce qui concerne la dose réduite de 15 mg de rivaroxaban une fois par jour (ou 10 mg de rivaroxaban une fois par jour pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine 30 - 49 ml/min]) en plus d'un inhibiteur P2Y12 pendant une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et qui nécessitent une anticoagulation orale et subissent une ICP avec pose de stent (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans dans des indications autres que le traitement de la TEV et la prévention de la récidive de la TEV.

Mode d'administration

Les films orodispersibles Rivaroxaban Koanaa 20 mg sont destinés à une utilisation orale et doivent être pris avec de la nourriture, avec ou sans eau (voir rubrique 5.2). Le film doit se désintégrer dans la bouche du patient avant d'être avalé avec la salive.

- a) Pour ouvrir le sachet, il doit être tenu avec le côté le plus court vers le haut, qui est marqué d'une flèche.
- b) Le sachet doit ensuite être ouvert en séparant délicatement les deux parties au niveau de la flèche. Chaque partie doit être tenue entre le pouce et l'index, en utilisant une main pour chaque partie.
- c) Les deux parties du sachet doivent être déchirées dans des directions opposées jusqu'à ce qu'elles soient complètement séparées. Le film orodispersible sera alors exposé et se trouvera sur l'une des moitiés du sachet.
- d) Le film orodispersible doit être retiré du sachet avec les doigts secs et placé directement sur la

langue. La bouche du patient doit être vide. Le film orodispersible doit être pris immédiatement après l'ouverture du sachet.

Important : le film orodispersible ne doit pas être manipulé avec les mains mouillées.

4.3 Contre-indications

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

Saignement actif cliniquement significatif.

Lésion ou affection considérée comme présentant un risque significatif d'hémorragie majeure. Cela peut inclure une ulcération gastro-intestinale actuelle ou récente, la présence de néoplasmes malins à haut risque hémorragique, une lésion cérébrale ou médullaire récente, une chirurgie cérébrale, médullaire ou ophtalmique récente, une hémorragie intracrânienne récente, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, des anévrismes vasculaires ou des anomalies vasculaires intraspinales ou intracérébrales majeures.

Traitemen concomitant par tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de changement de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel ouvert (voir rubrique 4.5).

Maladie hépatique associée à une coagulopathie et à un risque hémorragique cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques de classe B et C selon l'échelle de Child-Pugh (voir rubrique 5.2).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance clinique conforme à la pratique anticoagulante est recommandée pendant toute la durée du traitement.

Risque hémorragique

Comme avec les autres anticoagulants, les patients prenant Rivaroxaban Koanaa doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de saignement. Il est recommandé d'utiliser ce médicament avec prudence dans les situations présentant un risque accru d'hémorragie.

L'administration de Rivaroxaban Koanaa doit être interrompue en cas d'hémorragie grave (voir rubrique 4.9).

Dans les études cliniques, des saignements muqueux (c'est-à-dire épistaxis, saignements gingivaux, gastro-intestinaux, génito-urinaires, y compris des saignements vaginaux anormaux ou des saignements menstruels accrus) et une anémie ont été observés plus fréquemment pendant le traitement à long terme par le rivaroxaban que pendant le traitement par les AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, des tests de laboratoire visant à mesurer le taux d'hémoglobine/hématocrite pourraient être utiles pour détecter des saignements occultes et quantifier la pertinence clinique des saignements manifestes, selon ce qui est jugé approprié.

Plusieurs sous-groupes de patients, décrits ci-dessous, présentent un risque accru d'hémorragie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe ou symptôme de complications hémorragiques et d'anémie après le début du traitement (voir rubrique 4.8).

Toute baisse inexpiquée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit conduire à rechercher un site de saignement.

Bien que le traitement par le rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance systématique de l'exposition, les concentrations de rivaroxaban mesurées à l'aide d'un dosage quantitatif calibré anti-facteur Xa peuvent être utiles dans des situations exceptionnelles où la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à éclairer les décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage et de chirurgie d'urgence (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique

Les données sont limitées chez les enfants atteints de thrombose veineuse cérébrale et sinusale qui présentent une infection du SNC (voir rubrique 5.1). Le risque de saignement doit être soigneusement évalué avant et pendant le traitement par le rivaroxaban.

Insuffisance rénale

Chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban peuvent être significativement augmentées (1,6 fois en moyenne), ce qui peut entraîner un risque accru de saignement. Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Rivaroxaban Koanaa doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant concomitamment d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (voir rubrique 4.5).

Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire < 50 ml/min/1,73 m²), car aucune donnée clinique n'est disponible.

Interactions avec d'autres médicaments

L'utilisation de Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement systémique concomitant par des antimycosiques azolés (tels que le kéroconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou des inhibiteurs de protéase du VIH (par exemple, le ritonavir). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques de rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (2,6 fois en moyenne), ce qui peut entraîner un risque accru de saignement. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants recevant un traitement systémique concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.5).

La prudence est de mise chez les patients traités de manière concomitante par des médicaments agissant sur l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire 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 présentant un risque de maladie gastro-intestinale ulcéreuse, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubrique 4.5).

Autres facteurs de risque hémorragique

Comme pour les autres antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement, tels que :

- troubles hémorragiques congénitaux ou acquis
- hypertension artérielle sévère non contrôlée
- autres maladies gastro-intestinales sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par exemple, maladie inflammatoire de l'intestin, œsophagite, gastrite et reflux gastro-œsophagien)

- rétinopathie vasculaire
- bronchectasie ou antécédents d'hémorragie pulmonaire

Patients atteints d'un cancer

Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque accru d'hémorragie et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être mis en balance avec le risque d'hémorragie 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 situées dans le tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire ont été associées à un risque accru d'hémorragie pendant le traitement par le rivaroxaban.

Chez les patients atteints de néoplasmes malins présentant un risque élevé d'hémorragie, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients porteurs de prothèses valvulaires

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé pour la thromboprophylaxie chez les patients ayant récemment subi un remplacement valvulaire aortique par cathéter (TAVR). La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; par conséquent, aucune donnée ne permet d'affirmer que le rivaroxaban assure une anticoagulation adéquate chez cette population de patients. Le traitement par Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandé chez ces patients.

Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), y compris le rivaroxaban, ne sont pas recommandés chez les patients ayant des antécédents de thrombose et chez lesquels un syndrome des antiphospholipides a été diagnostiqué. En particulier chez les patients triple positifs (pour l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipines et les anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par DOAC pourrait être associé à une augmentation des taux d'événements thrombotiques récurrents par rapport au traitement par antagoniste de la vitamine K.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose de stent

Des données cliniques sont disponibles à partir d'une étude interventionnelle dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose de stent. Les données sur l'efficacité dans cette population sont limitées (voir rubriques 4.2 et 5.1). Aucune donnée n'est disponible pour ces patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire (AIT).

Patients atteints d'EP hémodynamiquement instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients atteints d'embolie pulmonaire qui sont hémodynamiquement instables ou qui peuvent recevoir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, car la sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction

Lorsqu'une anesthésie neuraxiale (anesthésie rachidienne/péridurale) ou une ponction rachidienne/péridurale est pratiquée, les patients traités par des agents antithrombotiques pour la prévention des complications thromboemboliques courent le risque de développer un hématome péridural ou rachidien pouvant entraîner une paralysie prolongée ou permanente. Le risque de ces événements peut être accru par l'utilisation postopératoire de cathéters épiduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase. Le risque peut également être accru par une ponction épидurale ou rachidienne traumatique ou répétée. Les patients doivent être surveillés fréquemment afin de détecter tout signe ou symptôme d'altération neurologique (par exemple, engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement intestinal ou vésical). Si une atteinte

neurologique est constatée, un diagnostic et un traitement urgents sont nécessaires. Avant toute intervention neuraxiale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels par rapport aux risques chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant recevoir une anticoagulation à titre prophylactique. Il n'existe aucune expérience clinique concernant l'utilisation de 15 mg de rivaroxaban dans ces situations.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation concomitante du rivaroxaban et d'une anesthésie neuraxiale (épidurale/rachidienne) ou d'une ponction rachidienne, il convient de tenir compte du profil pharmacocinétique du rivaroxaban. La mise en place ou le retrait d'un cathéter péridural ou la ponction lombaire doivent être effectués de préférence lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible. Cependant, le moment exact auquel l'effet anticoagulant est suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu et doit être évalué en fonction de l'urgence de la procédure diagnostique.

Pour le retrait d'un cathéter péridural et sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, il faut attendre au moins 2 fois la demi-vie, c'est-à-dire au moins 18 heures chez les patients jeunes adultes et 26 heures chez les patients âgés, après la dernière administration de rivaroxaban (voir rubrique 5.2). Après le retrait du cathéter, il faut attendre au moins 6 heures avant d'administrer la dose suivante de rivaroxaban.

En cas de ponction traumatique, l'administration du rivaroxaban doit être retardée de 24 heures. Aucune donnée n'est disponible concernant le moment de la mise en place ou du retrait d'un cathéter neuraxial chez les enfants sous Rivaroxaban Koanaa. Dans de tels cas, arrêter le rivaroxaban et envisager un anticoagulant parentéral à courte durée d'action.

Recommandations posologiques avant et après une intervention invasive ou chirurgicale

Si une procédure invasive ou une intervention chirurgicale est nécessaire, le traitement par Rivaroxaban Koanaa 15 mg doit être arrêté au moins 24 heures avant l'intervention, si possible et sur la base du jugement clinique du médecin.

Si l'intervention ne peut être reportée, le risque accru de saignement doit être évalué par rapport à l'urgence de l'intervention.

Le traitement par Rivaroxaban Koanaa doit être repris dès que possible après l'intervention invasive ou chirurgicale, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait été établie, telle que déterminée par le médecin traitant (voir rubrique 5.2).

Population âgée

L'âge avancé peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 5.2).

Réactions dermatologiques

Des réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique et le syndrome DRESS, ont été rapportées lors de la surveillance post-commercialisation en association avec l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique 4.8). Les patients semblent présenter un risque maximal de développer ces réactions au début du traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient au cours des premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès l'apparition d'une éruption cutanée sévère (par exemple, étendue, intense et/ou avec formation de cloques) ou de tout autre signe d'hypersensibilité associé à des lésions muqueuses.

Informations sur les excipients

Le macrogolglycérol hydroxystéarate peut provoquer des troubles gastriques et des diarrhées. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par unité posologique, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'ampleur des interactions chez la population pédiatrique n'est pas connue. Les données d'interaction mentionnées ci-dessous ont été obtenues chez l'adulte et les mises en garde de la rubrique 4.4 doivent être prises 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) ou de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois / 2,5 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,7 fois / 1,6 fois de la $C_{(max)}$ moyenne du rivaroxaban, avec des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques pouvant entraîner un risque accru de saignement. Par conséquent, l'utilisation de Rivaroxaban Koanaa n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement systémique concomitant par des antimycosiques azolés tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole ou des inhibiteurs de 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 fortement une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, soit le CYP3A4, soit la P-gp, devraient augmenter les concentrations plasmatiques de rivaroxaban dans une moindre mesure. La clarithromycine (500 mg deux fois par jour), par exemple, considérée comme un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,4 fois de la $C_{(max)}$. L'interaction avec la clarithromycine n'est probablement pas cliniquement significative chez la plupart des patients, mais elle peut être potentiellement importante chez les patients à haut risque. (Pour les patients présentant une insuffisance rénale : 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 de l'ASC moyenne et de la C_{max} du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine n'est probablement pas cliniquement significative chez la plupart des patients, mais elle peut être potentiellement importante chez les patients à haut risque.

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

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,3 fois de la C_{max} moyenne. L'interaction avec le fluconazole n'est probablement pas cliniquement significative chez la plupart des patients, mais elle peut être potentiellement importante chez les patients à haut risque. (Pour les patients présentant une insuffisance rénale : voir la rubrique 4.4).

Compte tenu des données cliniques limitées disponibles sur la dronedarone, l'administration concomitante avec le rivaroxaban doit être évitée.

Anticoagulants

Après l'administration combinée d'énoxaparine (dose unique de 40 mg) et de rivaroxaban (dose unique de 10 mg), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TP, TCA). L'énoxaparine n'a pas affecté la pharmacocinétique du rivaroxaban. En raison du risque accru de saignement, la prudence est de mise si les patients sont traités concomitamment par d'autres anticoagulants (voir rubriques 4.3 et 4.4).

AINS/inhibiteurs de l'agrégation plaquetttaire

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après l'administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de 500 mg de naproxène. Néanmoins, certains individus peuvent présenter une réponse pharmacodynamique plus prononcée.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de 500 mg d'acide acétylsalicylique. Le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 mg) n'a pas montré d'interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été observée chez un sous-groupe de patients, qui n'était pas corrélée aux niveaux d'agrégation plaquetttaire, de P-sélectine ou de récepteurs GPIIb/IIIa.

La prudence est de mise chez les patients traités concomitamment par des AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) et des inhibiteurs de l'agrégation plaquetttaire, car ces médicaments augmentent généralement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

ISRS/IRSN

Comme avec d'autres anticoagulants, il est possible que les patients présentent un risque accru de saignement en cas d'utilisation concomitante avec des ISRS ou des IRSN en raison de leur effet rapporté sur les plaquettes. Lorsqu'ils ont été utilisés de manière concomitante dans le programme clinique sur le rivaroxaban, des taux numériquement plus élevés de saignements cliniquement significatifs, majeurs ou non, ont été observés dans tous les groupes de traitement.

Warfarine

Le passage des patients de la warfarine, un antagoniste de la vitamine K (INR 2,0 à 3,0), au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR 2,0 à 3,0) a augmenté le temps de prothrombine/INR (Neoplastin) de manière plus qu'additive (des valeurs individuelles d'INR pouvant atteindre 12 peuvent être observées), tandis que les effets sur le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et le potentiel de thrombine endogène étaient additifs.

Si l'on souhaite tester les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban pendant la période de conversion, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et l'Heptest peuvent être utilisés, car ces tests n'ont pas été affectés par la warfarine. Le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TP, l'aPTT, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ne reflétaient que l'effet du rivaroxaban.

Si l'on souhaite tester les effets pharmacodynamiques de la warfarine pendant la période de conversion, la mesure de l'INR peut être utilisée à la C_{\min} du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente de rivaroxaban), car ce test est très peu affecté par le rivaroxaban à ce moment-là.

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 inducteur puissant du CYP3A4, a entraîné une diminution d'environ 50 % de l'ASC moyenne du rivaroxaban, accompagnée d'une diminution parallèle de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante du rivaroxaban avec d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de rivaroxaban. Par conséquent, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, sauf si le patient est étroitement surveillé pour détecter tout signe ou symptôme de thrombose.

Autres traitements concomitants

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lorsque le rivaroxaban a été co-administré avec le midazolam (substrat du CYP3A4), la digoxine (substrat du P-gp), l'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et du P-gp) ou l'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'inhibe ni n'induit aucune isoforme majeure du CYP telle que le CYP3A4.

Paramètres biologiques

Les paramètres de coagulation (par exemple, TP, TCA, HepTest) sont affectés comme prévu par 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. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En raison de la toxicité potentielle sur la reproduction, du risque intrinsèque de saignement et des preuves que le rivaroxaban Koanaa traverse le placenta, Rivaroxaban Koanaa est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent éviter de tomber enceintes pendant le traitement par le rivaroxaban.

Allaitement

La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies chez les femmes qui allaitent. Les données issues d'études chez l'animal indiquent que le rivaroxaban est sécrété dans le lait. Par conséquent, Rivaroxaban Koanaa est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Il convient de décider s'il faut interrompre l'allaitement ou arrêter/s'abstenir du traitement.

Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'homme pour évaluer les effets du rivaroxaban sur la fertilité. Une étude sur la fertilité masculine et féminine chez le rat n'a révélé aucun effet (voir rubrique 5.3).

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

Rivaroxaban Koanaa a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que syncope (fréquence : peu fréquente) et vertiges (fréquence : fréquente) ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi du rivaroxaban a été évaluée dans treize études pivots de phase III (voir tableau 1).

Au total, 69 608 patients adultes dans dix-neuf études de phase III et 488 patients pédiatriques 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 chez l'adulte et chez l'enfant

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement

Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention de la TEV chez les patients atteints d'une maladie médicale	3 997	10 mg	39 jours
Traitemen t de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récidives	6 790	Jours 1 à 21 : 30 mg À partir du jour 22 : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitemen t de la TEV et prévention de la récidive de la TEV chez les nouveau-nés à terme et les enfants âgés de moins de 18 ans après le début d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée en fonction du poids corporel pour obtenir 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 et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients après un SCA	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administrés avec soit AAS ou AAS plus clopidogrel ou ticlopidine	31 mois
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients atteints de coronaropathie/artériopathie périphérique	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

**D'après l'étude VOYAGER PAD

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant du rivaroxaban étaient des saignements (voir rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous) (Tableau 2). Les saignements les plus fréquemment rapportés étaient des épistaxis (4,5 %) et des hémorragies gastro-intestinales (3,8 %).

Tableau 2 : Taux d'événements hémorragiques* et d'anémie chez les patients exposés au rivaroxaban dans les études de phase III achevées chez l'adulte et l'enfant

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou	6,8 % des patients	5,9 % des patients
Prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients atteints d'une maladie médicale	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 de la TEV et prévention de la récidive de la TEV chez les nouveau-nés à terme et les enfants âgés de moins de 18 ans après le début d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % des patients
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire	28 pour 100 années-patients	2,5 pour 100 années-patients
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients après un SCA	22 pour 100 années-patients	1,4 pour 100 années-patients
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients atteints de coronaropathie/artériopathie périphérique	6,7 pour 100 années-patients 8,38 pour 100 patients années [#]	0,15 pour 100 années-patients 0,74 pour 100 années-patients années*** [#]

* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, signalés et évalués.

** Dans l'étude COMPASS, l'incidence de l'anémie est faible, car une approche sélective a été appliquée pour la collecte des événements indésirables

*** Une approche sélective a été appliquée pour la collecte des événements indésirables.

D'après l'étude VOYAGER PAD

Liste des 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 d'organes (dans MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquentes ($\geq 1/10$)

fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

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

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

très rares ($< 1/10\,000$)

fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Tableau 3 : Tous les effets indésirables rapportés chez les patients adultes dans les études cliniques de phase III ou après la commercialisation* et dans deux études de phase II et deux études de phase III chez les patients pédiatriques

Fréquent	Peu fréquents	Rares	Très rare	Inconnu
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie (y compris les paramètres de laboratoire correspondants)	Thrombocytose (y compris augmentation du nombre de plaquettes) [^] , thrombocytopénie			
Troubles du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite		Réactions anaphylactiques, y	

	allergique, œdème de Quincke et œdème allergique		compris choc anaphylactique	
Troubles du système nerveux				
Vertiges, maux de tête	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Troubles oculaires				
Hémorragie oculaire (y compris hémorragie conjonctivale)				
Troubles cardiaques				
	Tachycardie			
Troubles vasculaires				
Hypotension, hématome				
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie éosinophile	
Troubles gastro-intestinaux				
Saignements gingivaux, hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie rectale), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A	Sécheresse buccale			
Troubles hépatobiliaires				
Augmentation des transaminases	Insuffisance hépatique, augmentation de la bilirubine, augmentation de l' s phosphatase alcaline sanguine ^A , augmentation de la GGT ^A	Ictère, augmentation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans augmentation concomitante de l'ALT), cholestase, hépatite (y compris lésion hépatocellulaire)		
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés				

Prurit (y compris des cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanées	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS	
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleurs dans les extrémités ^A	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome compartimental secondaire à un saignement
Troubles rénaux et urinaires				
Hémorragie de l'appareil génito-urinaire (y compris hématurie et ménorragie ^B), insuffisance rénale (y compris augmentation du taux de créatinine sanguine, augmentation de l'urée sanguine)				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion, Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et réactions au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, diminution de la force et de l'énergie générales (y compris fatigue et asthénie)	Malaise (y compris malaise)	Œdème localisé ^A		
Examens				
	Augmentation du LDH ^A , augmentation de la lipase ^A , augmentation de l'amylase ^A			
Blessures, intoxications et complications liées à l'intervention				
Hémorragie postopératoire (y compris anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, sécrétion de la		Pseudo-anévrisme vasculaire ^C		

plaie ^A				
--------------------	--	--	--	--

A : observé dans la prévention de la TEV chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou

B : observé dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives, très fréquentes chez les femmes de moins de 55 ans

C : observée comme peu fréquente dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients après un SCA (à la suite d'une intervention coronarienne percutanée)

*Une approche sélective préétablie pour la collecte des événements indésirables a été appliquée dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié après analyse de ces études.

Description de certains effets indésirables

En raison de son mode d'action pharmacologique, l'utilisation de Rivaroxaban Koanaa peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou manifeste provenant de n'importe quel tissu ou organe, pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, symptômes et la gravité (y compris l'issue fatale) varient en fonction 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 »). Dans les études cliniques, des saignements muqueux (c'est-à-dire épistaxis, saignements gingivaux, gastro-intestinaux, génito-urinaires, y compris des saignements vaginaux anormaux ou des saignements menstruels accrus) et une anémie ont été observés plus fréquemment pendant le traitement à long terme par le rivaroxaban que pendant le traitement par AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, des tests de laboratoire visant à mesurer le taux d'hémoglobine/hématocrite pourraient être utiles pour détecter les saignements occultes et quantifier la pertinence clinique des saignements manifestes, selon ce qui est jugé approprié. Le risque de saignements peut être accru chez certains groupes de patients, par exemple ceux présentant une hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou sous traitement concomitant affectant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être intensifiés et/ou prolongés.

Les complications hémorragiques peuvent se manifester par une faiblesse, une pâleur, des vertiges, des maux de tête ou un gonflement inexpliqué, une dyspnée et un choc inexpliqué. Dans certains cas, à la suite d'une anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels que des douleurs thoraciques ou une angine de poitrine ont été observés.

Des complications connues secondaires à des saignements graves, telles que le syndrome compartimental et l'insuffisance rénale due à une hypoperfusion, ou une néphropathie liée aux anticoagulants, ont été rapportées avec le rivaroxaban. Par conséquent, la possibilité d'une hémorragie doit être prise en compte lors de l'évaluation de l'état de tout patient sous anticoagulant.

Population pédiatrique

Traitements de la TEV et prévention de la récidive de la TEV

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 traitement actif, menées chez des patients pédiatriques âgés de 0 à moins de 18 ans. Les résultats en matière de sécurité étaient globalement similaires entre le rivaroxaban et le comparateur dans les différents groupes d'âge pédiatriques. Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez les 412 enfants et adolescents traités par le rivaroxaban était similaire à celui observé chez la population adulte et cohérent entre les sous-groupes d'âge, bien que l'évaluation soit limitée par le petit nombre de patients.

Chez les patients pédiatriques, les maux de tête (très fréquents, 16,7 %), la fièvre (très fréquente, 11,7 %), l'épistaxis (très fréquente, 11,2 %), les vomissements (très fréquents, 10,7 %), tachycardie (fréquente, 1,5 %), augmentation de la bilirubine (fréquente, 1,5 %) et augmentation de la bilirubine conjuguée (peu fréquente, 0,7 %) ont été rapportés plus fréquemment que chez les adultes. Comme chez la population adulte, une ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquent) des adolescentes après la ménarche. La thrombocytopénie observée dans l'expérience post-commercialisation chez la population adulte était fréquente (4,6 %) dans les études cliniques pédiatriques. Les effets indésirables chez les patients pédiatriques étaient principalement d'intensité légère à modérée.

Notification des effets indésirables suspectés

Il est important de signaler les effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament. Cela permet de surveiller en permanence le rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté via le système national de notification indiqué à l'annexe V.

4.9 Surdosage

Chez l'adulte, de rares cas de surdosage allant jusqu'à 1 960 mg ont été rapportés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement afin de détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir la rubrique « » « Prise en charge des hémorragies »). Les données disponibles chez l'enfant sont limitées. En raison d'une absorption limitée, un effet plafond sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu à des doses suprathérapeutiques de 50 mg de rivaroxaban ou plus chez l'adulte. Cependant, aucune donnée n'est disponible à des doses suprathérapeutiques chez l'enfant.

Un agent antagoniste spécifique (andexanet alfa) antagonisant l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban est disponible pour les adultes, mais n'est pas établi chez les enfants (voir le résumé des caractéristiques du produit de l'andexanet alfa).

L'utilisation de charbon activé pour réduire l'absorption en cas de surdosage de rivaroxaban peut être envisagée.

Prise en charge des saignements

En cas de complication hémorragique chez un patient recevant du rivaroxaban, la prochaine administration de rivaroxaban doit être retardée ou le traitement doit être interrompu, selon le cas. Le rivaroxaban a une demi-vie d'environ 5 à 13 heures chez l'adulte. La demi-vie chez l'enfant, estimée à l'aide de modèles pharmacocinétiques de population (popPK), est plus courte (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être individualisée en fonction de la gravité et de la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique approprié peut être utilisé si nécessaire, tel qu'une compression mécanique (par exemple en cas d'épistaxis sévère), une hémostase chirurgicale avec des procédures de contrôle des saignements, une réhydratation et un soutien hémodynamique, des produits sanguins (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, en fonction de l'anémie ou de la coagulopathie associée) ou des plaquettes.

Si les mesures ci-dessus ne permettent pas de contrôler le saignement, il convient d'envisager l'administration d'un agent spécifique inversant l'effet du rivaroxaban (andexanet alfa), qui antagonise l'effet pharmacodynamique de ce dernier, ou d'un agent procoagulant spécifique, tel qu'un concentré de complexe prothrombique (CCP), un concentré de complexe prothrombique activé (CCPA) ou un facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). Cependant, l'expérience clinique concernant l'utilisation de ces médicaments chez les adultes et les enfants traités par le rivaroxaban est actuellement très limitée. La recommandation repose également sur des données non cliniques limitées. La reprise du traitement par le facteur VIIa recombinant doit être envisagée et ajustée en fonction de l'amélioration du saignement. En fonction de la disponibilité locale, il convient d'envisager de consulter un spécialiste de la coagulation en cas de saignements importants (voir rubrique 5.1).

Le sulfate de protamine et la vitamine K ne devraient pas affecter l'activité anticoagulante du rivaroxaban. L'expérience avec l'acide tranexamique est limitée et il n'existe aucune expérience avec

l'acide aminocaproïque et l'aprotinine chez les adultes recevant du rivaroxaban. Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de ces agents chez les enfants recevant du rivaroxaban. Il n'existe aucune justification scientifique ni expérience concernant l'utilisation de la desmopressine hémostatique systémique chez les personnes recevant du rivaroxaban. En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le rivaroxaban ne devrait pas être 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, biodisponible par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de la coagulation sanguine, inhibant à la fois la formation de thrombine et le développement de 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'homme. Le temps de prothrombine (TP) est influencé par le rivaroxaban de manière dose-dépendante, avec une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques (valeur r égale à 0,98) si la néoplastine est utilisée pour le dosage. D'autres réactifs donneraient des résultats différents. La lecture du TP doit être effectuée en secondes, car l'INR n'est calibré et validé que pour les coumarines et ne peut être utilisé pour aucun autre anticoagulant.

Chez les patients recevant du rivaroxaban pour le traitement de la TVP et de l'EP et la prévention des récidives, les percentiles 5/95 pour le TP (Neoplastin) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c'est-à-dire au moment de l'effet maximal) pour 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour variaient de 17 à 32 s et pour 20 mg de rivaroxaban une fois par jour de 15 à 30 s. Au creux (8 à 16 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 pour 15 mg deux fois par jour variaient de 14 à 24 secondes et pour 20 mg une fois par jour (18 à 30 heures après la prise du comprimé) de 13 à 20 secondes.

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire recevant du rivaroxaban pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 pour le TP (Neoplastin) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c'est-à-dire au moment de l'effet maximal) chez les patients traités par 20 mg une fois par jour variaient de 14 à 40 s et chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités par 15 mg une fois par jour, de 10 à 50 s. Au creux (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 chez les patients traités par 20 mg une fois par jour variaient de 12 à 26 secondes et chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée traités par 15 mg une fois par jour, de 12 à 26 secondes.

Dans une étude de pharmacologie clinique sur l'inversion de la pharmacodynamique du rivaroxaban chez des sujets adultes en bonne santé ($n = 22$), les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types différents de PCC, un PCC à 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un PCC à 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X), ont été évalués. Le PCC à 3 facteurs a réduit les valeurs moyennes du temps de Neoplastin d'environ 1,0 seconde en 30 minutes, contre une réduction d'environ 3,5 secondes observée avec le PCC à 4 facteurs. En revanche, le PCC à 3 facteurs a eu un effet global plus important et plus rapide sur l'inversion des changements dans la génération de thrombine endogène que le PCC à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).

Le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) et le HepTest sont également prolongés de manière dose-dépendante ; cependant, ils ne sont pas recommandés pour évaluer l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban dans la pratique clinique courante.

Toutefois, si cela est cliniquement indiqué, les taux de rivaroxaban peuvent être mesurés à l'aide de tests quantitatifs calibrés anti-facteur Xa (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Le TP (réactif néoplastine), l'aPTT et le test anti-Xa (avec un test quantitatif calibré) présentent une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques chez les enfants. La corrélation entre l'anti-Xa et les concentrations plasmatiques est linéaire avec une pente proche de 1. Des écarts individuels avec des valeurs anti-Xa supérieures ou inférieures par rapport aux concentrations plasmatiques correspondantes peuvent se produire. Il n'est pas nécessaire de surveiller systématiquement les paramètres de coagulation pendant le traitement clinique par le rivaroxaban. Toutefois, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations de rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs calibrés anti-facteur Xa en mcg/L (voir le tableau 13 de la section 5.2 pour les plages de concentrations plasmatiques de rivaroxaban observées chez les enfants). La limite inférieure de quantification doit être prise en compte lorsque le test anti-Xa est utilisé pour quantifier les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les enfants. Aucun seuil d'efficacité ou d'événements liés à la sécurité n'a été établi.

Efficacité clinique et sécurité

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire

Le programme clinique sur le rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire.

Dans l'étude pivot ROCKET AF en double aveugle, 14 264 patients ont été assignés soit au rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min), soit à la warfarine titrée à un INR cible de 2,5 (plage thérapeutique comprise entre 2,0 et 3,0). La durée médiane du traitement était de 19 mois et la durée totale du traitement pouvait atteindre 41 mois.

34,9 % des patients ont été traités par l'acide acétylsalicylique et 11,4 % par un antiarythmique de classe III, notamment l'amiodarone.

Le rivaroxaban n'était pas inférieur à la warfarine pour le critère d'évaluation composite principal, à savoir les accidents vasculaires cérébraux et les embolies systémiques non liées au SNC. Dans la population per protocole sous traitement, un accident vasculaire cérébral ou une embolie systémique est survenu chez 188 patients sous rivaroxaban (1,71 % par an) et 241 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 analysés selon le protocole, les événements primaires sont survenus chez 269 patients sous rivaroxaban (2,12 % par an) et 306 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 d'évaluation secondaires testés par ordre hiérarchique dans l'analyse ITT sont présentés dans le tableau 4.

Chez les patients du groupe sous warfarine, les valeurs de l'INR se situaient dans la fourchette thérapeutique (2,0 à 3,0) en moyenne 55 % du temps (médiane, 58 % ; intervalle interquartile, 43 à 71). L'effet du rivaroxaban n'a pas varié en fonction du niveau de TTR (temps passé dans la fourchette cible d'INR de 2,0 à 3,0) du centre dans les quartiles de taille égale ($P = 0,74$ pour l'interaction). Dans le quartile le plus élevé selon le centre, le rapport des risques instantanés (HR) avec le rivaroxaban par rapport à la warfarine était de 0,74 (IC à 95 %, 0,49-1,12).

Les taux d'incidence pour le critère principal de sécurité (événements hémorragiques majeurs et non majeurs cliniquement significatifs) étaient similaires pour les deux groupes de traitement (voir tableau 5).

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

Population étudiée	Analyses ITT de l'efficacité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire		
Dose de traitement	Rivaroxaban 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée) Taux d'événements (100 pt-an)	Warfarine titrée à un INR cible de 2,5 (plage thérapeutique de 2,0 à 3,0) Taux d'événements (100 patients-années)	HR (IC à 95 %) Valeur p, test de supériorité
AVC et embolie systémique non cérébro-spinale	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0
AVC, embolie systémique non liée au SNC et décès d'origine vasculaire	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
AVC, embolie systémique non liée au SNC, décès d'origine vasculaire et infarctus du myocarde	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Accident vasculaire cérébral	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolie systémique non liée au 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 : Résultats en matière de sécurité issus de l'étude de phase III ROCKET AF

Population étudiée	Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ^{a)}		
Dose de traitement	Rivaroxaban 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour dans patients atteints d'insuffisance rénale modérée) Taux d'événements (100 pt-an)	Warfarine ajustée à un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique comprise entre 2,0 et 3,0) Taux d'événements (100 patients-années)	HR (IC à 95 %) Valeur p
Évènements hémorragiques majeurs et non majeurs cliniquement significatifs	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Évènements hémorragiques majeurs	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Décès dus à une hémorragie*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hémorragie d'organe vital*	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
Baisse 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	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044

globules rouges ou de sang total*			
Évents hémorragiques non majeurs cliniquement significatifs	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 de sécurité, sous traitement

* Significatif sur le plan nominal

En plus de l'étude de phase III ROCKET AF, une étude de cohorte prospective, à bras unique, post-autorisation, non interventionnelle et ouverte (XANTUS) avec évaluation centrale des résultats, y compris les événements thromboemboliques et les hémorragies majeures, a été menée. 6704 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ont été recrutés pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques non liées au système nerveux central (SNC) dans la pratique clinique. Le score CHADS₍₂₎moyen était de 1,9 et le score HAS-BLED de 1,9 et 2,0 dans l'étude XANTUS, contre un score CHADS2 moyen de 3,5 et un score HAS-BLED moyen de 2,8 dans l'étude ROCKET AF. Des hémorragies majeures sont survenues chez 2,1 patients par 100 années-patients. Des hémorragies mortelles ont été rapportées chez 0,2 patient par 100 années-patients et des hémorragies intracrâniennes chez 0,4 patient par 100 années-patients. Des accidents vasculaires cérébraux ou des embolies systémiques non liées au SNC ont été enregistrés chez 0,8 patient par 100 années-patients.

Ces observations en pratique clinique sont conformes au profil de sécurité établi pour cette indication.

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

Patients subissant une cardioversion

Une étude prospective, randomisée, ouverte, multicentrique, exploratoire avec évaluation en aveugle des critères d'évaluation (X-VERT) a été menée auprès de 1 504 patients (n'ayant jamais pris d'anticoagulants oraux et ayant déjà reçu un traitement) atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et devant subir une cardioversion, afin de comparer le rivaroxaban à un AVK à dose ajustée (randomisation 2:1) dans la prévention des événements cardiovasculaires. Des stratégies de cardioversion guidée par ETO (1 à 5 jours de prétraitement) ou conventionnelle (au moins trois semaines de prétraitement) ont été utilisées. Le critère d'efficacité principal (accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires, embolies systémiques non cérébrales, infarctus du myocarde (IM) et décès d'origine cardiovasculaire) a été atteint 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 ITT modifiée). Le principal critère d'évaluation de la sécurité (hémorragie majeure) est survenu chez 6 (0,6 %) et 4 (0,8 %) patients dans les groupes rivaroxaban (n = 988) et AVK (n = 499), respectivement (RR 0,76 ; IC à 95 % 0,21-2,67 ; population de sécurité). Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une sécurité comparables entre les groupes traités par rivaroxaban et AVK dans le cadre d'une cardioversion.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire subissant une ICP avec pose de stent

Une étude randomisée, ouverte et multicentrique (PIONEER AF-PCI) a été menée auprès de 2 124 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ayant subi une ICP avec pose de stent pour

une maladie athéroscléreuse primaire afin de comparer la sécurité de deux schémas posologiques de rivaroxaban et d'un schéma posologique de AVK. Les patients ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport 1:1:1 pour un traitement global de 12 mois. Les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'AIT ont été exclus.

Le groupe 1 a reçu 15 mg de rivaroxaban une fois par jour (10 mg une fois par jour chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) plus un inhibiteur P2Y12. Le groupe 2 a reçu 2,5 mg de rivaroxaban deux fois par jour plus un traitement antiplaquétaire double (clopidogrel 75 mg [ou un autre inhibiteur P2Y12] plus une faible dose d'acide acétylsalicylique [AAS] d') pendant 1, 6 ou 12 mois, puis 15 mg de rivaroxaban (ou 10 mg pour les sujets présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) une fois par jour, plus une faible dose d'AAS. Le groupe 3 a reçu un AVK à dose ajustée plus un DAPT pendant 1, 6 ou 12 mois, puis un AVK à dose ajustée plus une faible dose d'AAS.

Le critère d'évaluation principal de la sécurité, à savoir les événements hémorragiques cliniquement significatifs, s'est produit chez 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) et 167 (24,0 %) sujets 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 d'évaluation secondaire (composite d'événements cardiovasculaires : décès cardiovasculaire, IM ou AVC) est survenu chez 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) et 36 (5,2 %) sujets dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement. Chacun des schémas posologiques à base de rivaroxaban a montré une réduction significative des événements hémorragiques cliniquement significatifs par rapport au schéma posologique à base d'AVK chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ayant subi une ICP avec pose de stent.

L'objectif principal de l'étude PIONEER AF-PCI était d'évaluer la sécurité. Les données sur l'efficacité (y compris les événements thromboemboliques) dans cette population sont limitées.

Traitements de la TVP, de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP

Le programme clinique sur le rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban dans le traitement initial et continu de la TVP et de l'EP aiguës et dans la prévention des récidives.

Plus de 12 800 patients ont été étudiés dans le cadre de quatre études cliniques randomisées contrôlées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice) et une analyse groupée pré définie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été réalisée. La durée totale combinée du traitement dans toutes les études était de 21 mois maximum.

Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés pour le traitement de la TVP et la prévention de la récidive de TVP et d'EP (les patients présentant une EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée du traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon le jugement clinique de l'investigateur.

Pour le traitement initial de 3 semaines de la TVP aiguë, 15 mg de rivaroxaban ont été administrés deux fois par jour. Ce traitement a été suivi par 20 mg de rivaroxaban une fois par jour.

Dans l'étude Einstein PE, 4 832 patients atteints d'EP aiguë ont été étudiés pour le traitement de l'EP et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes. La durée du traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon le jugement clinique de l'investigateur.

Pour le traitement initial de l'EP aiguë, 15 mg de rivaroxaban ont été administrés deux fois par jour pendant trois semaines. Ce traitement a été suivi par l'administration de 20 mg de rivaroxaban une fois par jour.

Dans les études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement de comparaison consistait en une administration d'énoxaparine pendant au moins 5 jours en association avec un traitement par antagoniste de la vitamine K jusqu'à ce que le TP/INR se situe dans la fourchette thérapeutique ($\geq 2,0$). Le traitement a été poursuivi avec une dose d'antagoniste de la vitamine K ajustée afin de maintenir les valeurs de TP/INR dans la fourchette thérapeutique de 2,0 à 3,0.

Dans l'étude Einstein Extension, 1 197 patients atteints de TVP ou d'EP ont été étudiés pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP. La durée du traitement était de 6 ou 12 mois supplémentaires chez les patients qui avaient terminé un traitement de 6 à 12 mois pour une thromboembolie veineuse, selon le jugement clinique de l'investigateur. Le rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour a été comparé à un placebo.

Les études Einstein DVT, PE et Extension ont utilisé les mêmes critères d'efficacité primaires et secondaires prédéfinis. Le critère d'efficacité primaire était la TEV symptomatique récurrente, définie comme la combinaison d'une TVP récurrente ou d'une EP mortelle ou non mortelle. Le critère d'efficacité secondaire était défini comme la combinaison d'une TVP récurrente, d'une EP non mortelle et de la mortalité toutes causes confondues.

Dans l'étude Einstein Choice, 3 396 patients présentant une TVP et/ou une EP symptomatiques confirmées et ayant suivi un traitement anticoagulant pendant 6 à 12 mois ont été étudiés pour la prévention de l'EP mortelle ou de la TVP ou de l'EP symptomatiques récurrentes non mortelles. Les patients présentant une indication pour la poursuite d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique par l'e ont été exclus de l'étude. La durée du traitement était de 12 mois maximum, en fonction de la date de randomisation individuelle (médiane : 351 jours). Le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour et le rivaroxaban à 10 mg une fois par jour ont été comparés à l'acide acétylsalicylique à 100 mg une fois par jour.

Le critère d'efficacité principal était la TEV symptomatique récurrente, définie comme la combinaison d'une TVP récurrente ou d'une EP mortelle ou non mortelle.

Dans l'étude Einstein DVT (voir tableau 6), le rivaroxaban s'est révélé non inférieur à l'énoxaparine/VKA pour le critère d'efficacité principal ($p < 0,0001$ (test de non-infériorité) ; HR : 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (test de supériorité)). Le bénéfice clinique net prédéfini (critère d'efficacité principal plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,67 ((IC à 95 % : 0,47 - 0,95), valeur p nominale $p = 0,027$) en faveur du rivaroxaban. Les valeurs de l'INR se situaient dans la fourchette thérapeutique en moyenne 60,3 % du temps pendant la durée moyenne du traitement de 189 jours, et 55,4 %, 60,1 % et 62,8 % du temps dans les groupes ayant une durée de traitement prévue de 3, 6 et 12 mois, respectivement. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'y avait pas de relation claire entre le niveau moyen de TTR (temps passé dans la fourchette cible d'INR de 2,0 à 3,0) dans les tertiles de taille égale et l'incidence des TEV récurrentes ($P = 0,932$ pour l'interaction). Dans le tertile le plus élevé selon le centre, le HR avec le rivaroxaban par rapport à la warfarine était de 0,69 (IC à 95 % : 0,35-1,35).

Les taux d'incidence pour le critère de sécurité principal (événements hémorragiques majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs) ainsi que pour le critère de sécurité secondaire (événements hémorragiques majeurs) étaient similaires pour les deux groupes de traitement.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité et de sécurité issus de l'étude de phase III Einstein DVT

Population étudiée	3 449 patients atteints d'une thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Dose 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
TEV récurrent symptomatique*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
EP récurrente symptomatique	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
TVP symptomatique récidivante	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1 %)	0
EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Hémorragie majeure ou non majeure	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)

cliniquement significative		
Évènements hémorragiques majeurs	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)
a)	Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg une fois par jour	
b)	Énoxaparine pendant au moins 5 jours, en chevauchement avec et suivie d'un AVK	
*	p < 0,0001 (non-infériorité par rapport à 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), le rivaroxaban s'est révélé non inférieur à l'énoxaparine/AVK pour le critère d'efficacité principal ($p = 0,0026$ (test de non-infériorité) ; HR : 1,123 (0,749 - 1,684)). Le bénéfice clinique net prédéfini (critère d'efficacité principal plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,849 (IC à 95 % : 0,633 - 1,139), valeur p nominale $p = 0,275$. Les valeurs de l'INR se situaient dans la fourchette thérapeutique en moyenne 63 % du temps pendant la durée moyenne du traitement de 215 jours, et 57 %, 62 % et 65 % du temps dans les groupes dont la durée de traitement prévue était respectivement de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'y avait pas de relation claire entre le niveau moyen de TTR (temps dans la fourchette cible d'INR de 2,0 à 3,0) dans les tertiles de taille égale et l'incidence des TEV récurrentes ($p = 0,082$ pour l'interaction). Dans le tertile le plus élevé selon le centre, le HR avec le rivaroxaban par rapport à la warfarine était de 0,642 (IC à 95 % : 0,277 - 1,484).

Les taux d'incidence du critère de sécurité principal (hémorragies majeures ou non majeures cliniquement significatives) étaient légèrement plus faibles dans le groupe traité par rivaroxaban (10,3 % (249/2412)) que dans le groupe traité par énoxaparine/AVK (11,4 % (274/2405)). L'incidence du critère secondaire de sécurité (hémorragies majeures) était 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 : Résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase III Einstein PE

Population étudiée	4 832 patients présentant une EP symptomatique aiguë	
Dose 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
TEV récurrent symptomatique*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
EP récurrente symptomatique	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
TVP symptomatique récidivante	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
EP et TVP symptomatiques	0	2 (<0,1 %)
EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Hémorragie majeure ou non majeure cliniquement significative	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Évènements hémorragiques majeurs	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, en chevauchement avec et suivie d'un AVK

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

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

Tableau 8 : Résultats d'efficacité et de sécurité issus de l'analyse groupée des études de phase III Einstein DVT et Einstein PE

Population étudiée	8 281 patients présentant une TVP ou une EP symptomatique aiguë	
Dose 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

TEV symptomatique récurrent*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
EP récurrente symptomatique	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
TVP symptomatique récurrente	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Hémorragie majeure ou non majeure cliniquement significative	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 une fois par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, en chevauchement avec et suivie d'un AVK

* p < 0,0001 (non-infériorité par rapport à un HR prédéfini de 1,75) ; HR : 0,886 (0,661 - 1,186)

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

Dans l'étude Einstein Extension (voir tableau 9), le rivaroxaban s'est révélé supérieur au placebo pour les critères d'efficacité principaux et secondaires. Pour le critère de sécurité principal (évéénements hémorragiques majeurs), le taux d'incidence était numériquement plus élevé, mais non significatif, chez les patients traités par rivaroxaban 20 mg une fois par jour par rapport au placebo. Le critère de sécurité secondaire (évéénements hémorragiques majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs) a montré des taux plus élevés chez les patients traités par rivaroxaban 20 mg une fois par jour par rapport au placebo.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase III Einstein Extension

Population étudiée	1 197 patients ont poursuivi le traitement et la prévention de la thromboembolie veineuse récurrente	
Dose et durée du traitement	Rivaroxaban^{a)} 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
TEV* symptomatique récurrent	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
EP récurrente symptomatique	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
TVP symptomatique récidivante	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Événements hémorragiques majeurs	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Événements cliniquement significatifs non majeurs	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)
Saignement		

a) Rivaroxaban 20 mg une fois par jour

*p < 0,0001 (supériorité), HR : 0,185 (0,087 - 0,393)

Dans l'étude Einstein Choice (voir tableau 10), le rivaroxaban à 20 mg et à 10 mg s'est révélé supérieur à l'acide acétylsalicylique à 100 mg pour le critère d'efficacité principal. Le critère de sécurité principal (évéénements hémorragiques majeurs) était similaire chez les patients traités par rivaroxaban à 20 mg et à 10 mg une fois par jour par rapport à l'acide acétylsalicylique à 100 mg.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase III Einstein Choice

Population étudiée	3 396 patients ont poursuivi la prévention de la thromboembolie veineuse récurrente		
Dose de traitement	Rivaroxaban 20 mg une fois par jour N = 1 107	Rivaroxaban 10 mg une fois par jour N = 1 127	ASA 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
TEV symptomatique récurrent	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
EP récurrente symptomatique	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
TVP récurrente symptomatique	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
EP mortelle/décès où l'EP ne peut être exclue	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
TEV symptomatique récurrent, IM, AVC ou embolie systémique non liée au SNC systémique	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Évènements hémorragiques majeurs	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Hémorragies non majeures cliniquement significatives	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV symptomatique récurrent ou hémorragie majeure (bénéfice clinique net)	23 (2,1 %) +	17 (1,5 %) ++	53 (4,7 %)

*p<0,001 (supériorité) Rivaroxaban 20 mg une fois par jour vs 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 vs AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14-0,47)

+Rivaroxaban 20 mg une fois par jour vs ASA 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg une fois par jour vs ASA 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, non interventionnelle et ouverte (XALIA) avec évaluation centrale des résultats, notamment la TEV récurrente, les hémorragies majeures et la mort d', a été menée. 5 142 patients atteints de TVP aiguë ont été recrutés afin d'étudier la sécurité à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant standard dans la pratique clinique.

Les taux d'hémorragie majeure, de TEV récurrente et de mortalité toutes causes confondues pour le rivaroxaban étaient respectivement de 0,7 %, 1,4 % et 0,5 %. Il existait des différences dans les caractéristiques initiales des patients, notamment en termes d'âge, de cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse stratifiée par score de propension prédéfini a été utilisée pour ajuster les différences initiales mesurées, mais des facteurs de confusion résiduels peuvent néanmoins influencer les résultats. Les HR ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement standard pour les hémorragies majeures, les TEV récurrentes et la mortalité toutes causes confondues étaient respectivement 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 auprès de plus de 40 000 patients sans antécédents de cancer dans quatre pays, 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 thromboemboliques/TEV symptomatiques/cliniquement apparents conduisant à une hospitalisation variaient de 0,64 (IC à 95 % : 0,40 - 0,97) au Royaume-Uni à 2,30 (IC à 95 % : 2,11 - 2,51) en Allemagne. Les hémorragies ayant entraîné une hospitalisation ont été observées à des taux par 100 patients-années de 0,31 (IC à 95 % : 0,23-0,42) pour les hémorragies intracrâniennes, 0,89 (IC à 95 % : 0,67-1,17) pour les hémorragies gastro-intestinales, 0,44 (IC à 95 % : 0,26-0,74) pour les hémorragies urogénitales et 0,41 (IC à 95 % : 0,31-0,54) pour les autres hémorragies.

Population pédiatrique

Traitement de la TEV et prévention de la récidive de la TEV chez les patients pédiatriques

Au total, 727 enfants présentant une TEV aiguë confirmée, dont 528 ont reçu du rivaroxaban, ont été étudiés dans le cadre de 6 études pédiatriques multicentriques ouvertes. L'ajustement posologique en fonction du poids corporel chez les patients âgés de 0 à moins de 18 ans a entraîné une exposition au rivaroxaban similaire à celle observée chez les patients adultes atteints de TVP traités par rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour, comme l'a confirmé l'étude de phase III (voir rubrique 5.2).

L'étude de phase III EINSTEIN Junior était une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée par traitement actif et ouverte, menée chez 500 patients pédiatriques (âgés de la naissance à moins de 18 ans) présentant une TEV aiguë confirmée.

Elle comprenait 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 de < 2 ans.

La TEV indexée a été classée comme une TEV liée à un cathéter veineux central (CVC-TEV ; 90/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 37/165 patients dans le groupe comparateur), thrombose veineuse cérébrale et sinusale (CVST ; 74/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 43/165 patients dans le groupe comparateur) et toutes les autres, y compris la TVP et l'EP (TEV non liée à un CVC ; 171/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 85/165 patients dans le groupe comparateur). La présentation la plus courante de la thrombose index chez les enfants âgés de 12 à < 18 ans était une TEV non liée à un CVC chez 211 (76,4 %) ; chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans et de 2 à < 6 ans, il s'agissait d'une CVST chez 48 (47,5 %) et 35 (50,7 %) patients, respectivement ; et chez les enfants âgés de < 2 ans, il s'agissait d'une TEV-CVC chez 37 (68,5 %) patients. Aucun enfant de moins de 6 mois n'a présenté de CVST dans le groupe rivaroxaban. 22 des patients atteints de CVST présentaient une infection du SNC (13 patients dans le groupe rivaroxaban et 9 patients dans le groupe comparateur).

La TEV a été provoquée 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 à doses thérapeutiques d'HNF, d'HBPM ou de fondaparinax pendant au moins 5 jours, puis ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit des doses de rivaroxaban ajustées en fonction du poids corporel, soit un traitement du groupe témoin (héparines, AVK) pendant une période de traitement principale de 3 mois (1 mois pour les enfants de moins de 2 ans atteints de TEVC). À la fin de la période de traitement principale de l'étude, l'examen d'imagerie diagnostique, qui avait été réalisé au départ, a été répété, si cela était cliniquement possible. Le traitement de l'étude pouvait être arrêté à ce stade ou, à la discréTION de l'investigateur, poursuivi jusqu'à 12 mois au total (jusqu'à 3 mois pour les enfants de moins de 2 ans atteints de TEVC-CVC).

Le critère d'efficacité principal était la TEV symptomatique récurrente. Le critère de sécurité principal était la combinaison des hémorragies majeures et des hémorragies non majeures cliniquement significatives (CRNMB). Tous les critères d'efficacité et de sécurité ont été évalués de manière centralisée par un comité indépendant qui ignorait l'attribution du traitement. Les résultats d'efficacité et de sécurité sont présentés dans les tableaux 11 et 12 ci-dessous.

Des TEV récurrentes sont survenues dans le groupe rivaroxaban chez 4 des 335 patients et dans le groupe comparateur chez 5 des 165 patients. Le composite des hémorragies majeures et des HEMCR a été rapporté chez 10 des 329 patients (3 %) traités par rivaroxaban et chez 3 des 162 patients (1,9 %) traités par le comparateur. Un bénéfice clinique net (TEV symptomatique récurrent 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. Une normalisation de la charge thrombotique lors d'une imagerie répétée a été observée chez 128 des 335 patients traités par rivaroxaban et chez 43 des 165 patients du groupe comparateur. Ces résultats étaient globalement similaires dans les différents

groupes d'âge. On a observé 119 (36,2 %) enfants présentant un saignement lié au traitement dans le groupe rivaroxaban et 45 (27,8 %) enfants 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*
TEV récurrent (critère d'efficacité principal)	4 (1,2 %, IC à 95 % 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, IC à 95 % 1,2 % - 6,6 %)
Composite : TEV symptomatique récurrent + détérioration asymptomatique lors d'un nouvel examen d'imagerie	5 (1,5 %, IC à 95 % 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, IC à 95 % 1,6 % – 7,6 %)
Composite : TEV symptomatique récurrent + détérioration asymptomatique + aucun changement à l'imagerie répétée	21 (6,3 %, IC à 95 % 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, IC à 95 % 7,3 % – 17,4 %)
Normalisation lors d'une nouvelle imagerie	128 (38,2 %, IC à 95 % 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, IC à 95 % 19,8 % - 33,0 %)
Composite : TEV symptomatique récurrent + hémorragie majeure (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 mortelle ou non mortelle	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, tous les enfants randomisés

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

	Rivaroxaban N = 329*	Comparateur N = 162*
Composite : hémorragie majeure + CRNMB (critère d'évaluation principal de sécurité)	10 (3,0 %, IC à 95 % 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, IC à 95 % 0,5 % - 5,3 %)
Hémorragie majeure	0 (0,0 %, IC à 95 % 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, IC à 95 % 0,2 % - 4,3 %)
Tout saignement survenu pendant le traitement	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = ensemble d'analyse de sécurité, tous les enfants randomisés et ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

Le profil d'efficacité et de sécurité du rivaroxaban était largement similaire entre la population pédiatrique atteinte de TEV et la population adulte atteinte de TVP/EP. Cependant, la proportion de sujets présentant un saignement quelconque était plus élevée dans la population pédiatrique atteinte de TEV que dans la population adulte atteinte de TVP/EP.

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides triple positif à haut risque

Dans une étude multicentrique randomisée ouverte, sponsorisée par un investigateur et avec évaluation en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients ayant des antécédents de thrombose, diagnostiqués avec un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (positifs aux 3 tests antiphospholipides : anticoagulant lupique, anticorps anticardiolipines et anticorps anti-β₂-glycoprotéine I). L'étude a été interrompue prématurément après le recrutement de 120 patients en raison d'un excès d'événements

chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen a été de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir 20 mg de rivaroxaban (15 mg pour les patients présentant une clairance de la créatinine (CrCl) $< 50 \text{ ml/min}$) et 61 pour recevoir de la warfarine (INR 2,0-3,0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés pour recevoir le rivaroxaban (4 accidents vasculaires cérébraux ischémiques et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés pour recevoir la warfarine. Des hémorragies majeures sont survenues chez 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a dispensé l'obligation de présenter les résultats d'études avec le rivaroxaban dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (voir la rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les informations suivantes sont basées sur les données obtenues chez l'adulte. Le rivaroxaban est rapidement absorbé, les concentrations maximales (Cmax) apparaissant 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque complète et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour les doses de 2,5 mg et 10 mg, indépendamment du jeûne ou de l'alimentation. La prise avec des aliments n'affecte pas l'ASC ou la Cmax du rivaroxaban aux doses de 2,5 mg et 10 mg. En raison d'une absorption réduite, une biodisponibilité orale de 66 % a été déterminée pour le comprimé de 20 mg à jeun. Lorsque les comprimés de 20 mg de rivaroxaban sont pris avec de la nourriture, une augmentation de 39 % de l'ASC moyenne a été observée par rapport à la prise à jeun, ce qui indique une absorption presque complète et une biodisponibilité orale élevée. Le rivaroxaban 20 mg doit être pris avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique du rivaroxaban est approximativement linéaire jusqu'à environ 15 mg une fois par jour à jeun. À jeun, les comprimés de rivaroxaban à 10 mg, 15 mg et 20 mg ont démontré une proportionnalité à la dose. À des doses plus élevées, le rivaroxaban présente une absorption limitée par la dissolution, avec une biodisponibilité et un taux d'absorption réduits à mesure que la dose augmente. La variabilité pharmacocinétique du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV %) comprise entre 30 % et 40 %.

L'absorption du rivaroxaban dépend du site de sa libération dans le tractus gastro-intestinal. Une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la Cmax par rapport au comprimé a été rapportée lorsque le granulé de rivaroxaban est libéré dans la partie proximale de l'intestin grêle. L'exposition est encore réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la partie 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 cela peut entraîner une réduction de l'absorption et de l'exposition au rivaroxaban.

La bioéquivalence a été démontrée pour la formulation sous forme de film orodispersible par rapport au comprimé à la dose de 10 mg à jeun ainsi qu'à la dose de 20 mg après un repas.

Population pédiatrique

Les enfants ont reçu le comprimé ou la suspension buvable de rivaroxaban pendant ou immédiatement après un repas ou la prise d'aliments, avec une portion habituelle de liquide afin de garantir un dosage fiable chez les enfants. Comme chez les adultes, le rivaroxaban est facilement absorbé après administration orale sous forme de comprimé ou de granules pour suspension buvable chez les

enfants. Aucune différence n'a été observée entre le comprimé et les granules pour suspension buvable en termes de vitesse ou d'étendue de l'absorption. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible après administration intraveineuse chez l'enfant, de sorte que la biodisponibilité absolue du rivaroxaban chez l'enfant est inconnue. Une diminution de la biodisponibilité relative pour des doses croissantes (en mg/kg de poids corporel) a été observée, ce qui suggère des limitations d'absorption pour les doses plus élevées, même lorsqu'elles sont prises avec de la nourriture. Les films orodispersibles de rivaroxaban à 20 mg doivent être pris avec un repas ou avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques chez l'adulte est élevée, environ 92 % à 95 %, l'albumine sérique étant le principal composant de liaison. Le volume de distribution est modéré, avec un Vss d'environ 50 litres.

Population pédiatrique

Aucune donnée spécifique aux enfants n'est disponible concernant la liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible après administration intraveineuse de rivaroxaban chez l'enfant. Le V_(ss) estimé par modélisation pharmacocinétique de population chez l'enfant (âgé de 0 à < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrit par une fonction allométrique, avec une moyenne de 113 L pour un sujet pesant 82,8 kg.

Les données *in vitro* n'indiquent pas de différences pertinentes dans la liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques chez les enfants de différents groupes d'âge et par rapport aux adultes. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible après administration intraveineuse de rivaroxaban chez l'enfant. La Vss estimée à partir d'un modèle pharmacocinétique de population chez les enfants (âgés de 0 à < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrite par une fonction allométrique, avec une moyenne de 113 L pour un sujet pesant 82,8 kg.

Biotransformation et élimination

Chez l'adulte, environ les deux tiers de la dose de rivaroxaban administrée subissent une dégradation métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le dernier tiers de la dose administrée est directement excrété par voie rénale sous forme de substance active inchangée dans l'urine, principalement par sécrétion rénale active.

Le rivaroxaban est métabolisé par le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants du CYP. La dégradation oxydative du fragment morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux sites de biotransformation. D'après des études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (P-glycoprotéine) et Bcrp (protéine de résistance au cancer du sein). Le rivaroxaban inchangé est le composé le plus important dans le plasma humain, aucun métabolite circulant majeur ou actif n'étant présent. Avec une clairance systémique d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration orale, l'élimination est limitée par la vitesse d'absorption. L'élimination du rivaroxaban du plasma se produit avec des demi-vies terminales de 5 à 9 heures chez les jeunes et de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

Aucune donnée spécifique au métabolisme chez l'enfant n'est disponible. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible après administration intraveineuse de rivaroxaban chez l'enfant. La CL estimée par modélisation pharmacocinétique de population chez l'enfant (âgé de 0 à < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrite par une fonction allométrique, avec une moyenne de 8 L/h pour un sujet pesant 82,8 kg. Les valeurs moyennes géométriques des demi-vies d'élimination (t_{1/2}) estimées à partir d'une modélisation pharmacocinétique de population diminuent avec l'âge et varient de 4,2 h chez les adolescents à

environ 3 h chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, puis à 1,9 et 1,6 h chez les enfants âgés respectivement de 0,5 à < 2 ans et de moins de 0,5 an.

Populations particulières

Sexe

Chez les adultes, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les patients masculins et féminins en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamique. Une analyse exploratoire n'a révélé aucune différence significative dans l'exposition au rivaroxaban entre les enfants masculins et féminins.

Population âgée

Les patients âgés présentaient des concentrations plasmatiques plus élevées que les patients plus jeunes, avec des valeurs moyennes de l'ASC environ 1,5 fois plus élevées, principalement en raison d'une clairance totale et rénale (apparente) réduite. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Differentes catégories de poids

Chez les adultes, les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une faible influence sur les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (moins de 25 %). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Chez les enfants, la posologie du rivaroxaban est basée sur le poids corporel. Une analyse exploratoire n'a pas révélé d'impact significatif de l'insuffisance pondérale ou de l'obésité sur l'exposition au rivaroxaban chez les enfants.

Différences interethniques

Chez les adultes, aucune différence interethnique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois en ce qui concerne la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du rivaroxaban.

Une analyse exploratoire n'a pas révélé de différences interethniques pertinentes dans l'exposition au rivaroxaban chez les enfants japonais, chinois ou asiatiques hors du Japon et de la Chine par rapport à l'ensemble de la population pédiatrique respective.

Insuffisance hépatique

Les patients adultes cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique légère (classée Child Pugh A) n'ont présenté que des modifications mineures de la pharmacocinétique du rivaroxaban (augmentation moyenne de 1,2 fois de l'AUC du rivaroxaban), presque comparables à celles du groupe témoin sain apparié. Chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (classée Child Pugh B), l'AUC moyenne du rivaroxaban a augmenté de manière significative de 2,3 fois par rapport aux volontaires sains. L'ASC non liée a augmenté de 2,6 fois. Ces patients présentaient également une élimination rénale réduite du rivaroxaban, similaire à celle des patients présentant une insuffisance rénale modérée. Il n'existe aucune donnée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été multipliée par 2,6 chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TP a également été multiplié par 2,1. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée étaient plus sensibles au rivaroxaban, ce qui a entraîné une relation PK/PD plus marquée entre la concentration et le TP. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique associée à une coagulopathie et à un risque hémorragique cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques de classe B et C selon l'échelle de Child-Pugh (voir rubrique 4.3).

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

Insuffisance rénale

Chez les adultes, une augmentation de l'exposition au rivaroxaban a été observée, corrélée à une diminution de la fonction rénale, telle qu'évaluée par les mesures de la clairance de la créatinine. Chez les personnes présentant une insuffisance légère (clairance de la créatinine

50 à 80 ml/min), modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine

15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (ASC) ont augmenté respectivement de 1,4, 1,5 et 1,6 fois. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques étaient plus prononcées. Chez les personnes présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa de l' e a été multipliée respectivement par 1,5, 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TP a également été multiplié respectivement par 1,3, 2,2 et 2,4.

Il n'existe aucune donnée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min. En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le rivaroxaban ne devrait pas être dialysable. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min. Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

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

Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients recevant du rivaroxaban pour le traitement d'une TVP aiguë à raison de 20 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle de prédiction à 90 %) 2 à 4 heures et environ 24 heures après la prise (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales pendant l'intervalle posologique) était respectivement de 215 (22 à 535) et 32 (6 à 239) mcg/l, respectivement.

Chez les patients pédiatriques atteints de TEV aiguë recevant du rivaroxaban ajusté en fonction du poids corporel, ce qui conduit à une exposition similaire à celle observée chez les patients adultes atteints de TVP recevant une dose de 20 mg une fois par jour, les concentrations moyennes géométriques (intervalle à 90 %) aux intervalles de prélèvement représentant approximativement les concentrations maximales et minimales pendant l'intervalle posologique sont résumées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Statistiques récapitulatives (moyenne géométrique (intervalle à 90 %)) des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du rivaroxaban (mcg/L) par schéma posologique et par âge

Intervalle de temps								
n.j.	N	12 - < 18 ans	N	6 -< 12 ans				
2,5-4 h après	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 heures après	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	N	6 à moins de 12 ans	N	2 -< 6 ans	N	0,5 -< 2 ans		
2,5-4 h après	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h après	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
n.d.	N	2 -< 6 ans	N	Naissance - < 2 ans	N	0,5 -< 2 ans	N	
							Naissance - < 0,5 an	
0,5-3 h après	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 après	3	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)

o.d. = une fois par jour, b.i.d. = deux fois par jour, t.i.d. trois fois par jour, n.c. = non calculé
Les valeurs inférieures à la limite inférieure de quantification (LLOQ) ont été remplacées par 1/2 LLOQ pour le calcul des statistiques (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique de rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TP, TCA, Heptest) a été évaluée après l'administration d'une large gamme de doses (5 à 30 mg deux fois par jour). La relation entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été mieux décrite par un modèle Emax. Pour le TP, le modèle d'interception linéaire décrivait généralement mieux les données. La pente variait considérablement en fonction des différents réactifs TP utilisés. Lorsque le TP Neoplastin était utilisé, le TP de base était d'environ 13 s et, avec l', la pente était d'environ 3 à 4 s/(100 mcg/l). Les résultats des analyses PK/PD en phases II et III étaient cohérents avec les données établies chez des sujets sains.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans l'indication de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans.

5.3 Données précliniques sur la sécurité

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'être humain sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité juvénile.

Les effets observés dans les études de toxicité à doses répétées étaient principalement dus à l'activité pharmacodynamique exagérée 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 fertilité masculine ou féminine n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité reproductive liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (par exemple, complications hémorragiques). Une toxicité embryo-fœtale (perte post-implantation, retard/progression de l'ossification, multiples taches claires hépatiques) et une incidence accrue de malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Dans l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une viabilité réduite de la progéniture a été observée à des doses toxiques pour les mères.

Le rivaroxaban a été testé chez des rats juvéniles pendant une durée de traitement allant jusqu'à 3 mois à partir du 4e jour postnatal, montrant une augmentation non liée à la dose des hémorragies péri-insulaires. Aucun signe de toxicité spécifique à un organe cible n'a été observé.

6. DÉTAILS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline

Hypromellose

Povidone K30

Hydroxystéarate de macrogolglycérol

Laurylsulfate de sodium

Sucralose

Maltodextrine

Oxyde de fer rouge

Arôme de menthe poivrée
Citrate de triéthyle
Glycérol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Le produit doit être conservé dans son emballage d'origine et ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu du récipient

Chaque film orodispersible est conditionné dans un emballage laminé à 4 couches (c'est-à-dire papier/PET/Alu/PE-sachet).

Conditionnement

10 films orodispersibles
30 films orodispersibles

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

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

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numéro 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelone),
Espagne

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

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

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

Date de la première autorisation : 19 septembre 2025

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA MISE AUX NOMBRES**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT LA FOURNITURE ET L'UTILISATION**
- C AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du ou des fabricants responsables de la libération des lots

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Autriche

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS D' CONCERNANT LA FOURNITURE ET L'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : résumé des caractéristiques du produit, section 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont énoncées dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et dans toute mise à jour ultérieure publiée sur le portail web européen sur les médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (RMP)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit mener les activités et interventions de pharmacovigilance requises détaillées dans le RMP approuvé présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché et dans toute mise à jour ultérieure approuvée du RMP.

Un RMP mis à jour doit être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de la réception de nouvelles informations susceptibles d'entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou à la suite de la réalisation d'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques).

- Mesures supplémentaires de minimisation des risques**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir, avant le lancement, un dossier pédagogique destiné à tous les médecins susceptibles de prescrire/utiliser Rivaroxaban Koanaa. Ce dossier pédagogique vise à sensibiliser aux risques potentiels de saignement pendant le traitement par Rivaroxaban Koanaa et à fournir des conseils sur la manière de gérer ces risques. Le dossier pédagogique destiné aux médecins doit contenir :

- le résumé des caractéristiques du produit
- Le guide du prescripteur

- Les cartes d'alerte destinées aux patients [texte inclus dans l'annexe III]

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du guide du prescripteur ainsi que d'un plan de communication avec l'autorité nationale compétente de chaque État membre avant la distribution du dossier d'information sur l'e sur son territoire. Le guide du prescripteur doit contenir les messages clés suivants en matière de sécurité :

- Détails sur les populations potentiellement exposées à un risque accru de saignement
- Recommandations relatives à la réduction de la dose chez les populations à risque
- Conseils concernant le passage au traitement par le rivaroxaban ou l'arrêt de ce traitement
- La nécessité de prendre les doses de 15 mg et 20 mg avec de la nourriture
- La prise en charge des situations de surdosage
- Utilisation des tests de coagulation et interprétation des résultats
- Tous les patients doivent être informés des points suivants :
 - Les signes ou symptômes de saignement et quand consulter un professionnel de santé.
 - L'importance de l'observance du traitement
 - La nécessité de prendre les doses de 15 mg et 20 mg avec de la nourriture
 - La nécessité d'avoir toujours sur soi la carte d'alerte patient fournie dans chaque boîte
 - La nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils prennent Rivaroxaban Koanaa s'ils doivent subir une intervention chirurgicale ou une procédure invasive.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également fournir une carte d'alerte patient dans chaque emballage du médicament, dont le texte figure à l'annexe III.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS À FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. NOM DU MÉDICAMENT**

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Film orodispersible

Rivaroxaban

2. DÉCLARATION DE LA OU DES SUBSTANCES ACTIVES

Chaque film orodispersible contient 10 mg de rivaroxaban.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Films orodispersibles

10 films orodispersibles

30 films orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. AVERTISSEMENT SPÉCIAL 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. AUTRES AVERTISSEMENTS SPÉCIAUX, SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

9. CONDITIONS DE STOCKAGE SPÉCIALES

Le produit doit être conservé dans son emballage d'origine.

10. PRÉCAUTIONS SPÉCIALES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numéro 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelone),
Espagne

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

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. NUMÉRO DE LOT^{<>}, CODES DE DON ET DE PRODUIT<sup>><>

LOT

14 CLASSIFICATION GÉNÉRALE POUR L'APPROVISIONNEMENT**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rivaroxaban Koanaa 10 mg

17. IDENTIFICATEUR UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D comportant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFICATEUR UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR L'HOMME

PC
SN

INFORMATIONS À FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR

1. NOM DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Koanaa 15 mg Film orodispersible

Rivaroxaban

2. DÉCLARATION DE LA OU DES SUBSTANCES ACTIVES

Chaque film orodispersible contient 15 mg de rivaroxaban.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Films orodispersibles

10 films orodispersibles
30 films orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. AVERTISSEMENT SPÉCIAL 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. AUTRES AVERTISSEMENTS SPÉCIAUX, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

9. CONDITIONS DE STOCKAGE SPÉCIALES

Le produit doit être conservé dans son emballage d'origine.

10. PRÉCAUTIONS SPÉCIALES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

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

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numéro 122, 4^o 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelone),
Espagne

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

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. NUMÉRO DE LOT<;, CODES DE DON ET DE PRODUIT>;

LOT

14 CLASSIFICATION GÉNÉRALE POUR L'APPROVISIONNEMENT

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivaroxaban Koanaa 15 mg

17. IDENTIFICATEUR UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D comportant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFICATEUR UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR L'HOMME

PC

INFORMATIONS À FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR

1. NOM DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Koanaa 20 mg Film orodispersible

Rivaroxaban

2. DÉCLARATION DE LA OU DES SUBSTANCES ACTIVES

Chaque film orodispersible contient 20 mg de rivaroxaban

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol. Pour plus d'informations, consultez la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Films orodispersibles

10 films orodispersibles

30 films orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. AVERTISSEMENT SPÉCIAL 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. AUTRES AVERTISSEMENTS SPÉCIAUX, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

9. CONDITIONS DE STOCKAGE SPÉCIALES

Le produit doit être conservé dans son emballage d'origine.

10. PRÉCAUTIONS SPÉCIALES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

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

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numéro 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelone),
Espagne

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

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. NUMÉRO DE LOT<;, CODES DE DON ET DE PRODUIT>;

LOT

14 CLASSIFICATION GÉNÉRALE POUR L'APPROVISIONNEMENT

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rivaroxaban Koanaa 20 mg

17. IDENTIFICATEUR UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D comportant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFICATEUR UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR L'HOMME

PC
SN
NN

**INFORMATIONS MINIMALES À FAIRE FIGURER SUR LES BLISTERS OU LES BANDES
SACHETS**

1. NOM DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Film orodispersible

Rivaroxaban

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

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

LOT

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES À FAIRE FIGURER SUR LES BLISTERS OU LES BANDES
SACHETS**

1. NOM DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Koanaa 15 mg Film orodispersible

Rivaroxaban

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

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

LOT

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES À FAIRE FIGURER SUR LES BLISTERS OU LES BANDES
SACHETS**

1. NOM DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban Koanaa 20 mg Film orodispersible

Rivaroxaban

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

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

LOT

5. AUTRES

B. NOTICE D'EMBALLAGE

CARTE D'ALERTE DU PATIENT

[Rivaroxaban Koanaa 10 mg / 15 mg / 20 mg Film orodispersible]

Carte d'alerte patient

Shilpa (logo)

Rivaroxaban Koanaa 10 mg (cocher la case correspondant à la dose prescrite)

Rivaroxaban Koanaa 15 mg (cocher la case correspondant à la dose prescrite)

Rivaroxaban Koanaa 20 mg (cocher la case correspondant à la dose prescrite)

♦ **Gardez cette carte sur vous en permanence**

♦ **Présentez cette carte à chaque médecin ou dentiste avant le traitement**

Je suis sous traitement anticoagulant avec Rivaroxaban Koanaa (rivaroxaban)

Nom :

Adresse :

Date de naissance :

Poids :

Autres médicaments / affections :

En cas d'urgence, veuillez prévenir :

Nom du médecin :

Numéro de téléphone du médecin :

Cachet du médecin :

Veuillez également informer :

Nom :

Téléphone :

Lien :

Informations destinées aux professionnels de santé :

♦ Les valeurs INR ne doivent pas être utilisées, car elles ne constituent pas une mesure fiable de l'activité anticoagulante du Rivaroxaban Koanaa.

Que dois-je savoir au sujet du Rivaroxaban Koanaa ?

♦ Rivaroxaban Koanaa fluidifie le sang, ce qui empêche la formation de caillots sanguins dangereux.

♦ Rivaroxaban Koanaa doit être pris exactement comme prescrit par votre médecin. Pour garantir une protection optimale contre les caillots sanguins, **ne sautez jamais une dose**.

♦ Vous ne devez pas arrêter de prendre Rivaroxaban Koanaa sans en parler d'abord à votre médecin, car cela pourrait augmenter votre risque de formation de caillots sanguins.

♦ Avant de commencer à prendre Rivaroxaban Koanaa, informez votre professionnel de santé de tout autre médicament que vous prenez actuellement, que vous avez pris récemment ou que vous avez l'intention de prendre.

♦ Informez votre professionnel de santé que vous prenez Rivaroxaban Koanaa avant toute intervention chirurgicale ou procédure invasive.

Quand dois-je consulter mon professionnel de santé ?

Lorsque vous prenez un anticoagulant tel que Rivaroxaban Koanaa, il est important d'être conscient de ses effets secondaires possibles. Les saignements sont l'effet secondaire le plus courant. Ne commencez pas à prendre Rivaroxaban Koanaa si vous savez que vous présentez un risque de saignement, sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin. Informez immédiatement votre

professionnel de santé si vous présentez des signes ou des symptômes de saignement tels que les suivants :

- ◆ douleur
- ◆ gonflement ou inconfort
- ◆ maux de tête, vertiges ou faiblesse
- ◆ ecchymoses inhabituelles, saignements de nez, saignements des gencives, coupures qui mettent longtemps à se résorber
- ◆ flux menstruel ou saignements vaginaux plus abondants que la normale
- ◆ présence de sang dans les urines, qui peuvent être roses ou brunes, selles rouges ou noires
- ◆ crachats de sang ou vomissements de sang ou de matière ressemblant à du marc de café

Comment prendre Rivaroxaban Koanaa ?

- ◆ Pour garantir une protection optimale, Rivaroxaban Koanaa
- 10 mg peut être pris pendant ou en dehors des repas
- 15 mg doit être pris avec de la nourriture
- 20 mg doit être pris avec de la nourriture

Notice d'emballage : informations destinées à l'utilisateur

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Film orodispersible rivaroxaban

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Conservez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été prescrit à vous seul. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur nuire, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez des effets indésirables, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Cela inclut tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Contenu de cette notice

1. Qu'est-ce que Rivaroxaban Koanaa et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Ce que vous devez savoir avant de prendre Rivaroxaban Koanaa
3. Comment prendre Rivaroxaban Koanaa
4. Effets indésirables possibles
5. Comment conserver Rivaroxaban Koanaa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rivaroxaban Koanaa et dans quel cas est-il utilisé ?

Rivaroxaban Koanaa contient le principe actif rivaroxaban et est utilisé chez l'adulte pour

- prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines après une opération de remplacement de la hanche ou du genou. Votre médecin vous a prescrit ce médicament car, après une opération, vous présentez un risque accru de formation de caillots sanguins.
- traiter les caillots sanguins dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) et dans les vaisseaux sanguins de vos poumons (embolie pulmonaire), et pour prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos jambes et/ou de vos poumons.

Rivaroxaban Koanaa appartient à un groupe de médicaments appelés agents antithrombotiques. Il agit en bloquant un facteur de coagulation sanguine (le facteur Xa) et réduit ainsi la tendance du sang à former des caillots.

2. Ce que vous devez savoir avant de prendre Rivaroxaban Koanaa

Ne prenez pas Rivaroxaban Koanaa

- si vous êtes allergique au rivaroxaban ou à l'un des autres composants de ce médicament (énumérés à la rubrique 6)
- si vous présentez des saignements excessifs
- si vous souffrez d'une maladie ou d'un trouble au niveau d'un organe qui augmente le risque de saignement grave (par exemple, ulcère gastrique, lésion ou saignement cérébral, chirurgie récente du cerveau ou des yeux)
- si vous prenez des médicaments pour prévenir la coagulation sanguine (par exemple, warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine), sauf en cas de changement de traitement anticoagulant ou pendant l'administration d'héparine par voie veineuse ou artérielle pour maintenir la voie ouverte

- si vous souffrez d'une maladie du foie qui augmente le risque de saignement
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Ne prenez pas Rivaroxaban Koanaa et informez votre médecin si l'un de ces cas s'applique à vous.

Mises en garde et précautions

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Rivaroxaban Koanaa.

Faites particulièrement attention avec Rivaroxaban Koanaa

- si vous présentez un risque accru de saignement, comme cela peut être le cas dans les situations suivantes :
 - une maladie rénale modérée ou grave, car votre fonction rénale peut affecter la quantité de médicament qui agit dans votre organisme
 - si vous prenez d'autres médicaments pour prévenir la coagulation sanguine (par exemple, la warfarine, le dabigatran, l'apixaban ou l'héparine), lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou lorsque vous recevez de l'héparine par voie veineuse ou artérielle pour maintenir la voie ouverte (voir la section « Autres médicaments et Rivaroxaban Koanaa »)
 - troubles de la coagulation
 - hypertension artérielle très élevée, non contrôlée par un traitement médical
 - maladies de l'estomac ou de l'intestin pouvant entraîner des saignements, par exemple inflammation des intestins ou de l'estomac, ou inflammation de l'œsophage (gorge), par exemple due à un reflux gastro-œsophagien (maladie dans laquelle l'acide gastrique remonte dans l'œsophage) ou à des tumeurs situées dans l'estomac, les intestins, les voies génitales ou les voies urinaires
 - un problème au niveau des vaisseaux sanguins à l'arrière de vos yeux (rétinopathie)
 - une maladie pulmonaire caractérisée par un élargissement des bronches et leur remplissage de pus (bronchectasie), ou des saignements pulmonaires antérieurs
- si vous avez une valve cardiaque prothétique
- si vous savez que vous souffrez d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (un trouble du système immunitaire qui augmente le risque de formation de caillots sanguins), informez-en votre médecin qui décidera si le traitement doit être modifié.
- si votre médecin détermine que votre tension artérielle est instable ou si un autre traitement ou une intervention chirurgicale visant à éliminer le caillot sanguin de vos poumons est prévu.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, informez-en votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Koanaa. Votre médecin décidera si vous devez être traité par ce médicament et si vous devez être placé sous surveillance étroite.

Si vous devez subir une opération

- Il est très important de prendre Rivaroxaban Koanaa avant et après l'opération exactement aux heures indiquées par votre médecin.
- Si votre opération nécessite la mise en place d'un cathéter ou une injection dans votre colonne vertébrale (par exemple pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou pour soulager la douleur) :
 - il est très important de prendre Rivaroxaban Koanaa exactement aux heures indiquées par votre médecin
 - informez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes intestinaux ou vésicaux après la fin de l'anesthésie, car des soins urgents sont nécessaires.

Enfants et adolescents

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Film orodispersible **n'est pas recommandé chez les personnes âgées de moins de 18 ans**. Les données sur son utilisation chez les enfants et les adolescents sont insuffisantes.

Autres médicaments et Rivaroxaban Koanaa

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre d'autres médicaments, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

- Si vous prenez
 - certains médicaments contre les infections fongiques (par exemple, le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau
 - comprimés de kéroconazole (utilisés pour traiter le syndrome de Cushing - lorsque le corps produit un excès de cortisol)
 - certains médicaments contre les infections bactériennes (par exemple, la clarithromycine, l'érythromycine)
 - certains médicaments antiviraux pour le VIH / SIDA (par exemple, le ritonavir)
 - d'autres médicaments pour réduire la coagulation sanguine (par exemple, l'énoxaparine, le clopidogrel ou les antagonistes de la vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol)
 - les médicaments anti-inflammatoires et analgésiques (par exemple, le naproxène ou l'acide acétylsalicylique)
 - la dronedarone, 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 l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, informez-en votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Koanaa, car l'effet de Rivaroxaban Koanaa peut être accru. Votre médecin décidera si vous devez être traité par ce médicament et si vous devez être placé sous surveillance étroite.

Si votre médecin estime que vous présentez un risque accru de développer des ulcères gastriques ou intestinaux, il peut également vous prescrire un traitement préventif contre les ulcères.

- Si vous prenez
 - certains médicaments pour le traitement de l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)
 - du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plantes utilisé pour traiter la dépression
 - la rifampicine, un antibiotique

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, informez-en votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Koanaa, car l'effet de Rivaroxaban Koanaa pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité par Rivaroxaban Koanaa et si vous devez être surveillé de plus près.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Rivaroxaban Koanaa si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous présentez un risque de grossesse, utilisez une méthode contraceptive fiable pendant le traitement par Rivaroxaban Koanaa. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, informez-en immédiatement votre médecin, qui décidera du traitement à suivre.

Conduite et utilisation de machines

Rivaroxaban Koanaa peut provoquer des vertiges (effet indésirable fréquent) ou des évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4, « Effets indésirables possibles »). Vous ne devez pas conduire, faire du vélo ou utiliser des outils ou des machines si vous êtes affecté(e) par ces symptômes.

Rivaroxaban Koanaa contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol et du sodium

L'hydroxystéarate de macrogolglycérol peut provoquer des troubles gastriques et des diarrhées. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par film, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Rivaroxaban Koanaa

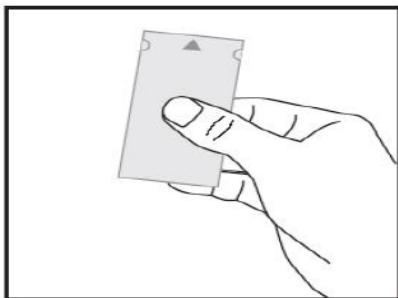
Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les films orodispersibles Rivaroxaban Koanaa 10 mg sont destinés à un usage oral et peuvent être pris avec ou sans nourriture, ainsi qu'avec ou sans eau. Laissez le film se désintégrer dans votre bouche avant de l'avaler avec votre salive.

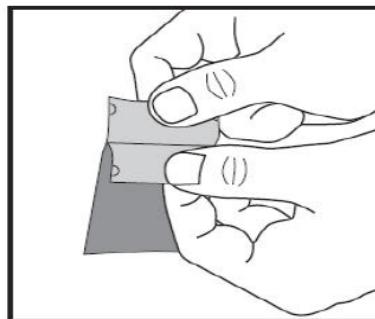
Instructions relatives à la manipulation de Rivaroxaban Koanaa

Important : ne manipulez pas le film orodispersible avec les mains mouillées.

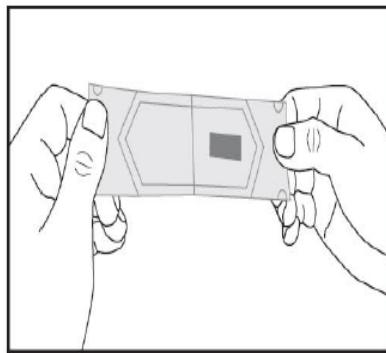
- a) Prenez un sachet, repérez la flèche sur l'un des côtés courts et tenez le sachet avec ce côté vers le haut.



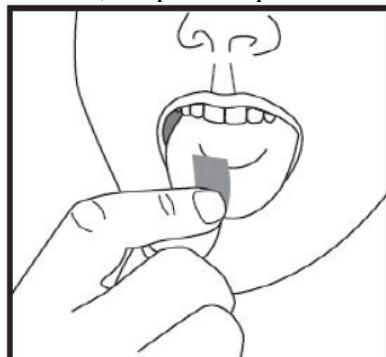
- b) Séparez délicatement les deux parties du sachet au niveau de la flèche. Vous pouvez maintenant tenir chaque partie entre votre pouce et votre index, en utilisant une main pour chaque partie.



- c) Déchirez délicatement les deux parties du sachet dans des directions opposées jusqu'à ce qu'elles soient séparées. Le film orodispersible est maintenant visible et placé sur l'une des parties séparées du sachet.



- d) Retirez le film orodispersible du sachet avec les doigts secs et placez-le directement sur votre langue. Il se dispersera rapidement, ce qui vous permettra de l'avaler facilement.



Le film orodispersible doit être placé dans la bouche, sur la langue. Votre bouche doit être vide et vos doigts secs avant de placer le film orodispersible sur la langue. Il doit être pris immédiatement après l'ouverture du sachet.

Quelle quantité prendre

- Pour prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines après une opération de remplacement de la hanche ou du genou
La dose recommandée est d'un film orodispersible Rivaroxaban Koanaa 10 mg une fois par jour.
- Pour traiter les caillots sanguins dans les veines de vos jambes et les caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos poumons, et pour prévenir la réapparition de caillots sanguins

Après au moins 6 mois de traitement contre les caillots sanguins, la dose recommandée est soit un film orodispersible à 10 mg une fois par jour, soit un film orodispersible à 20 mg une fois par jour. Votre médecin vous a prescrit Rivaroxaban Koanaa 10 mg film orodispersible une fois par jour.

Le film orodispersible Rivaroxaban Koanaa 10 mg peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Quand prendre Rivaroxaban Koanaa

Prenez le film orodispersible tous les jours jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. Essayez de prendre le film orodispersible à la même heure chaque jour afin de ne pas oublier de le prendre.

Votre médecin décidera de la durée du traitement.

Pour prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines après une opération de remplacement de la hanche ou du genou :

Prenez le premier film orodispersible 6 à 10 heures après votre opération.

Si vous avez subi une opération majeure de la hanche, vous prendrez généralement le film orodispersible pendant 5 semaines.

Si vous avez subi une opération majeure du genou, vous prendrez généralement le film orodispersible pendant 2 semaines.

Si vous prenez plus de Rivaroxaban Koanaa que vous ne le devriez

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de Rivaroxaban Koanaa Film orodispersible. La prise d'une dose excessive de Rivaroxaban Koanaa augmente le risque de saignement.

Si vous oubliez de prendre Rivaroxaban Koanaa

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Prenez le film orodispersible suivant le lendemain, puis continuez à prendre un film orodispersible une fois par jour comme d'habitude.

Ne prenez pas de double dose pour compenser un film orodispersible oublié.

Si vous arrêtez de prendre Rivaroxaban Koanaa

N'arrêtez pas de prendre Rivaroxaban Koanaa sans en parler d'abord à votre médecin, car Rivaroxaban Koanaa prévient le développement d'une affection grave.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables possibles

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

Comme d'autres médicaments similaires destinés à réduire la formation de caillots sanguins, Rivaroxaban Koanaa peut provoquer des saignements potentiellement mortels. Des saignements excessifs peuvent entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, les saignements peuvent ne pas être évidents.

Informez 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 prolongé ou excessif
- faiblesse exceptionnelle, fatigue, pâleur, vertiges, maux de tête, gonflement inexplicable, essoufflement, douleurs thoraciques ou angine de poitrine

Votre médecin peut décider de vous garder en observation ou de modifier votre traitement.

- Signes de réactions cutanées graves**

- éruption cutanée intense et étendue, cloques ou lésions muqueuses, par exemple dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique).
- réaction médicamenteuse provoquant une éruption cutanée, de la fièvre, une inflammation des organes internes, des anomalies sanguines et une maladie systémique (syndrome DRESS).

La fréquence de ces effets indésirables est très rare (jusqu'à 1 personne sur 10 000).

- **Signes de réactions allergiques graves**

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge ; difficulté à avaler ; urticaire et difficultés respiratoires ; chute soudaine de la pression artérielle.

La fréquence des réactions allergiques graves est très rare (réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique ; peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) et peu fréquente (œdème de Quincke et cédème allergique ; peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100).

Liste complète des effets indésirables possibles

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges pouvant entraîner une pâleur de la peau et provoquer une faiblesse ou un essoufflement
- saignements dans l'estomac ou l'intestin, saignements urogénitaux (y compris présence de sang dans les urines et saignements menstruels abondants), saignements de nez, saignements des gencives
- saignements dans l'œil (y compris saignements au niveau du blanc des yeux)
- saignements dans les tissus ou une cavité du corps (hématome, ecchymoses)
- crachats de sang
- saignements cutanés ou sous-cutanés
- saignements après une opération
- suintement de sang ou de liquide provenant d'une plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- altération de la fonction rénale (pouvant être constatée lors d'examens effectués par votre médecin)
- fièvre
- douleurs abdominales, indigestion, nausées ou vomissements, constipation, diarrhée
- hypotension artérielle (les symptômes peuvent être des vertiges ou des évanouissements en position debout)
- baisse générale de la force et de l'énergie (faiblesse, fatigue), maux de tête, vertiges
- éruption cutanée, démangeaisons
- les analyses sanguines peuvent révéler une augmentation de certaines enzymes hépatiques

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

- hémorragie cérébrale ou intracrânienne (voir ci-dessus, signes d'hémorragie)
- saignement dans une articulation provoquant douleur et gonflement
- thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes, qui sont des cellules qui aident le sang à coaguler)
- réactions allergiques, y compris des réactions allergiques cutanées
- altération de la fonction hépatique (peut être observée lors des tests effectués par votre médecin)
- les analyses sanguines peuvent révéler une augmentation du taux de bilirubine, de certaines enzymes pancréatiques ou hépatiques ou du nombre de plaquettes
- évanouissement
- sensation de malaise
- accélération du rythme cardiaque
- bouche sèche
- urticaire

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- saignement dans un muscle
- cholestase (diminution du flux biliaire), hépatite, y compris lésion hépatocellulaire (inflammation du foie, y compris lésion hépatique)
- jaunissement de la peau et des yeux (ictère)
- gonflement localisé

- accumulation de sang (hématome) dans l'aine comme complication d'une intervention cardiaque au cours de laquelle un cathéter est inséré dans l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

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

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

Fréquence **inconnue** (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- insuffisance rénale après un saignement grave
- saignement dans les reins, parfois accompagné de la 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 une hémorragie, entraînant des douleurs, un gonflement, une altération de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome des loges après une hémorragie)

Signalement des effets indésirables

Si vous ressentez des effets indésirables, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela inclut tout effet indésirable éventuel non mentionné dans cette notice. Vous pouvez également signaler les effets indésirables directement via le système national de notification indiqué à [l'annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver Rivaroxaban Koanaa

Conservez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur chaque sachet après EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Le produit doit être conservé dans son emballage d'origine et ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Ne jetez aucun médicament dans les eaux usées ou avec les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Rivaroxaban Koanaa ?

- La substance active est le rivaroxaban
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, hypromellose, povidone K30, hydroxystéarate de macrogolglycérol, laurylsulfate de sodium, sucralose, maltodextrine, oxyde de fer rouge, arôme de menthe poivrée, citrate de triéthyle, glycérol

Aspect de Rivaroxaban Koanaa et contenu de l'emballage

Rivaroxaban Koanaa 10 mg Film orodispersible se présente sous la forme d'un film mince de couleur rouge clair, de forme rectangulaire, qui se dissout dans la bouche.

Chaque film orodispersible est conditionné dans un emballage laminé à 4 couches (c'est-à-dire papier/PET/Alu/PE-sachet).

Taille de l'emballage

10 films orodispersibles
30 films orodispersibles

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numéro 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelone),
Espagne

Fabricant

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Autriche

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Cette notice a été révisée pour la dernière fois en

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

Notice : informations destinées à l'utilisateur

Rivaroxaban Koanaa 15 mg Film orodispersible Rivaroxaban Koanaa 20 mg Film orodispersible rivaroxaban

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Conservez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été prescrit à vous seul. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur nuire, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez des effets indésirables, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Cela inclut tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Contenu de cette notice

1. Qu'est-ce que Rivaroxaban Koanaa et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Ce que vous devez savoir avant de prendre Rivaroxaban Koanaa
3. Comment prendre Rivaroxaban Koanaa
4. Effets indésirables possibles
5. Comment conserver Rivaroxaban Koanaa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rivaroxaban Koanaa et dans quel cas est-il utilisé ?

Rivaroxaban Koanaa contient le principe actif rivaroxaban.

Rivaroxaban Koanaa est utilisé chez l'adulte pour :

- prévenir la formation de caillots sanguins dans le cerveau (accident vasculaire cérébral) et dans d'autres vaisseaux sanguins de votre corps si vous souffrez d'une forme d'arythmie cardiaque appelée fibrillation auriculaire non valvulaire.
- traiter les caillots sanguins dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) et dans les vaisseaux sanguins de vos poumons (embolie pulmonaire), et pour prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos jambes et/ou de vos poumons.

Rivaroxaban Koanaa est utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans et pesant 30 kg ou plus pour :

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

Rivaroxaban Koanaa appartient à un groupe de médicaments appelés agents antithrombotiques. Il agit en bloquant un facteur de coagulation sanguine (le facteur Xa) et réduit ainsi la tendance du sang à former des caillots.

2. Ce que vous devez savoir avant de prendre Rivaroxaban Koanaa

Ne prenez pas Rivaroxaban Koanaa

- si vous êtes allergique au rivaroxaban ou à l'un des autres composants de ce médicament (énumérés à la rubrique 6)
- si vous présentez des saignements excessifs

- si vous souffrez d'une maladie ou d'un trouble au niveau d'un organe qui augmente le risque de saignement grave (par exemple, ulcère gastrique, lésion ou saignement cérébral, chirurgie récente du cerveau ou des yeux)
- si vous prenez des médicaments pour prévenir la coagulation sanguine (par exemple, warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine), sauf en cas de changement de traitement anticoagulant ou pendant l'administration d'héparine par voie veineuse ou artérielle pour maintenir la voie ouverte
- si vous souffrez d'une maladie du foie qui augmente le risque de saignement
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Ne prenez pas Rivaroxaban Koanaa et informez votre médecin si l'un de ces cas s'applique à vous.

Mises en garde et précautions

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Rivaroxaban Koanaa.

Faites particulièrement attention avec Rivaroxaban Koanaa

- si vous présentez un risque accru de saignement, comme cela peut être le cas dans les situations suivantes :
 - une maladie rénale grave chez les adultes et une maladie rénale modérée ou grave chez les enfants et les adolescents, car votre fonction rénale peut affecter la quantité de médicament qui agit dans votre organisme
 - si vous prenez d'autres médicaments pour prévenir la coagulation sanguine (par exemple, la warfarine, le dabigatran, l'apixaban ou l'héparine), lorsque vous changez de traitement anticoagulant ou lorsque vous recevez de l'héparine par voie veineuse ou artérielle pour maintenir la voie ouverte (voir la section « Autres médicaments et Rivaroxaban Koanaa »)
 - troubles de la coagulation
 - hypertension artérielle très élevée, non contrôlée par un traitement médical
 - maladies de l'estomac ou de l'intestin pouvant entraîner des saignements, par exemple inflammation des intestins ou de l'estomac, ou inflammation de l'œsophage (gorge), par exemple due à un reflux gastro-œsophagien (maladie dans laquelle l'acide gastrique remonte dans l'œsophage) ou à des tumeurs situées dans l'estomac, les intestins, les voies génitales ou les voies urinaires
 - un problème au niveau des vaisseaux sanguins à l'arrière de vos yeux (rétinopathie)
 - une maladie pulmonaire caractérisée par un élargissement des bronches et leur remplissage de pus (bronchectasie), ou des saignements pulmonaires antérieurs
- si vous avez une prothèse valvulaire cardiaque
- si vous savez que vous souffrez d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (un trouble du système immunitaire qui augmente le risque de formation de caillots sanguins), informez-en votre médecin qui décidera si le traitement doit être modifié.
- si votre médecin détermine que votre tension artérielle est instable ou si un autre traitement ou une intervention chirurgicale visant à éliminer le caillot sanguin de vos poumons est prévu

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, informez-en votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Koanaa. Votre médecin décidera si vous devez être traité par ce médicament et si vous devez être placé sous surveillance étroite.

Si vous devez subir une opération

- il est très important de prendre Rivaroxaban Koanaa avant et après l'opération exactement aux moments indiqués par votre médecin.
- Si votre opération nécessite la mise en place d'un cathéter ou une injection dans votre colonne vertébrale (par exemple pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou pour soulager la douleur) :

- il est très important de prendre Rivaroxaban Koanaa avant et après l'injection ou le retrait du cathéter exactement aux heures indiquées par votre médecin
- informez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes intestinaux ou vésicaux après la fin de l'anesthésie, car des soins urgents sont nécessaires.

Enfants et adolescents

Rivaroxaban Koanaa Film orodispersible **n'est pas recommandé chez les enfants dont le poids corporel est inférieur à 30 kg.**

Il n'y a pas suffisamment d'informations sur l'utilisation de Rivaroxaban Koanaa chez les enfants et les adolescents dans les indications pour adultes.

Autres médicaments et Rivaroxaban Koanaa

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre d'autres médicaments, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

- Si vous prenez
 - certains médicaments contre les infections fongiques (par exemple, le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau
 - comprimés de kéroconazole (utilisés pour traiter le syndrome de Cushing - lorsque le corps produit un excès de cortisol)
 - certains médicaments contre les infections bactériennes (par exemple, la clarithromycine, l'érythromycine)
 - certains médicaments antiviraux pour le VIH / SIDA (par exemple, le ritonavir)
 - d'autres médicaments pour réduire la coagulation sanguine (par exemple, l'énoxaparine, le clopidogrel ou les antagonistes de la vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol)
 - les médicaments anti-inflammatoires et analgésiques (par exemple, le naproxène ou l'acide acétylsalicylique)
 - la dronedarone, 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 l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, informez-en votre médecin avant de prendre

Rivaroxaban Koanaa, car l'effet de Rivaroxaban Koanaa peut être accru. Votre médecin décidera si vous devez être traité par ce médicament et si vous devez être placé sous surveillance étroite.

Si votre médecin estime que vous présentez un risque accru de développer des ulcères gastriques ou intestinaux, il peut également vous prescrire un traitement préventif contre les ulcères.

- Si vous prenez
 - certains médicaments pour le traitement de l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)
 - du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plantes utilisé pour traiter la dépression
 - la rifampicine, un antibiotique

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, informez-en votre médecin avant de prendre Rivaroxaban Koanaa, car l'effet de Rivaroxaban Koanaa pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité par Rivaroxaban Koanaa et si vous devez être placé sous surveillance étroite.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Rivaroxaban Koanaa si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous présentez un risque de grossesse, utilisez une méthode contraceptive fiable pendant le traitement par Rivaroxaban Koanaa. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, informez-en immédiatement votre médecin, qui décidera du traitement à suivre.

Conduite et utilisation de machines

Rivaroxaban Koanaa peut provoquer des vertiges (effet indésirable fréquent) ou des évanouissements (effet indésirable peu fréquent) (voir rubrique 4, « Effets indésirables possibles »). Vous ne devez pas conduire, faire du vélo ou utiliser des outils ou des machines si vous êtes affecté(e) par ces symptômes.

Rivaroxaban Koanaa contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol et du sodium

L'hydroxystéarate de macrogolglycérol peut provoquer des troubles gastriques et des diarrhées. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par film orodispersible, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Rivaroxaban Koanaa

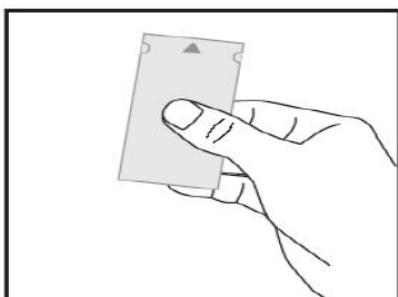
Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les films orodispersibles Rivaroxaban Koanaa 15 mg et 20 mg sont destinés à un usage oral et doivent être pris avec de la nourriture, avec ou sans eau. Laissez le film se désintégrer dans votre bouche avant de l'avaler avec votre salive.

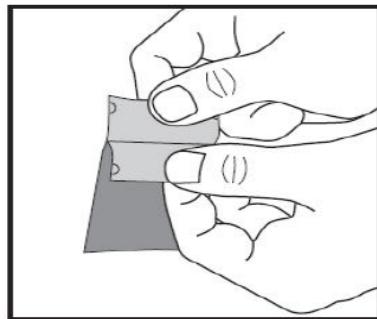
Instructions relatives à la manipulation de Rivaroxaban Koanaa

Important : ne manipulez pas le film orodispersible avec les mains mouillées.

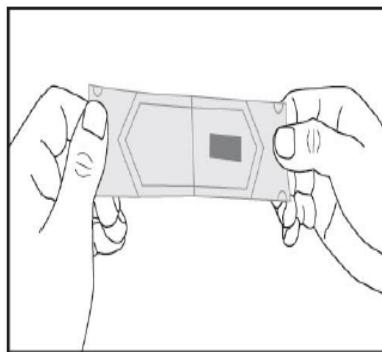
- a) Prenez un sachet, repérez la flèche sur l'un des côtés courts et tenez le sachet avec ce côté vers le haut.



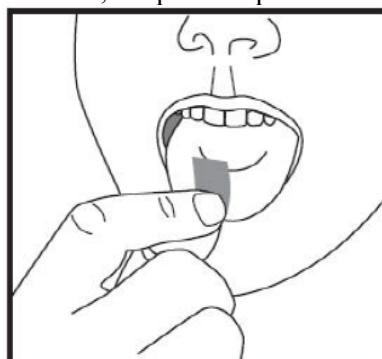
- b) Séparez délicatement les deux parties du sachet au niveau de la flèche. Vous pouvez maintenant tenir chaque partie entre votre pouce et votre index, en utilisant une main pour chaque partie.



- c) Déchirez délicatement les deux parties du sachet dans des directions opposées jusqu'à ce qu'elles soient séparées. Le film orodispersible est maintenant visible et placé sur l'une des parties séparées du sachet.



- d) Retirez le film orodispersible du sachet avec les doigts secs et placez-le directement sur votre langue. Il se dispersera rapidement, ce qui vous permettra de l'avaler facilement.



Le film orodispersible doit être placé dans la bouche, sur la langue. Votre bouche doit être vide et vos doigts secs avant de placer le film orodispersible sur la langue. Il doit être pris immédiatement après l'ouverture du sachet.

Quelle quantité prendre

Adultes

- Pour prévenir la formation de caillots sanguins dans le cerveau (accident vasculaire cérébral) et dans d'autres vaisseaux sanguins de votre corps
La dose recommandée est d'un film orodispersible Rivaroxaban Koanaa 20 mg une fois par jour.
Si vous souffrez de problèmes rénaux, la dose peut être réduite à un film orodispersible

Rivaroxaban Koanaa 15 mg une fois par jour.

- Si vous devez subir une intervention pour traiter des vaisseaux sanguins obstrués dans votre cœur (appelée intervention coronarienne percutanée - ICP avec insertion d'un stent), il existe des preuves limitées permettant de réduire la dose à un film orodispersible de Rivaroxaban Koanaa 15 mg une fois par jour (ou à un film orodispersible de Rivaroxaban Koanaa 10 mg une fois par jour si vos reins ne fonctionnent pas correctement) en plus d'un médicament antiplaquettaire tel que le clopidogrel.
- Pour traiter les caillots sanguins dans les veines de vos jambes et les caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos poumons, et pour prévenir la réapparition de caillots sanguins La dose recommandée est d'un film orodispersible Rivaroxaban Koanaa 15 mg deux fois par jour pendant les 3 premières semaines. Pour le traitement après 3 semaines, la dose recommandée est d'un film orodispersible Rivaroxaban Koanaa 20 mg une fois par jour. Après au moins 6 mois de traitement contre les caillots sanguins, votre médecin peut décider de poursuivre le traitement avec soit un film orodispersible à 10 mg une fois par jour, soit un film orodispersible à 20 mg une fois par jour. Si vous souffrez de problèmes rénaux et que vous prenez un film orodispersible Rivaroxaban Koanaa 20 mg une fois par jour, votre médecin peut décider de réduire la dose pour le traitement après 3 semaines à un film orodispersible Rivaroxaban Koanaa 15 mg une fois par jour si le risque de saignement est supérieur au risque de formation d'un autre caillot sanguin.

Enfants et adolescents

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

- La dose recommandée pour les enfants et les adolescents dont le **poids corporel est compris entre 30 kg et moins de 50 kg** est d'un **film orodispersible Rivaroxaban Koanaa 15 mg** une fois par jour.
- La dose recommandée pour les enfants et les adolescents dont le **poids corporel est supérieur ou égal à 50 kg** est d'un **comprimé orodispersible de Rivaroxaban Koanaa 20 mg** une fois par jour.

Prenez chaque dose de Rivaroxaban Koanaa avec une boisson (par exemple, de l'eau ou du jus) pendant un repas. Prenez les films orodispersibles tous les jours à peu près à la même heure. Pensez à régler une alarme pour vous rappeler de le faire.

À l'attention des parents ou des soignants : veuillez surveiller l'enfant afin de vous assurer qu'il prend la dose complète.

La dose de Rivaroxaban Koanaa étant basée sur le poids corporel, il est important de respecter les rendez-vous médicaux prévus, car la dose peut devoir être ajustée en fonction des variations de poids. **N'ajustez jamais la dose de Rivaroxaban Koanaa par vous-même.** Le médecin ajustera la dose si nécessaire.

Ne divisez pas le film orodispersible pour tenter d'administrer une fraction de la dose. Si une dose plus faible est nécessaire, veuillez utiliser la présentation alternative du rivaroxaban (granules pour suspension buvable).

Si vous recrachez la dose ou vomissez

- moins de 30 minutes après avoir pris Rivaroxaban Koanaa, prenez une nouvelle dose.
- plus de 30 minutes après avoir pris Rivaroxaban Koanaa, ne prenez pas de nouvelle dose. Dans ce cas, prenez la dose suivante de Rivaroxaban Koanaa à l'heure habituelle.

Contactez votre médecin si vous recrachez ou vomissez la dose à plusieurs reprises après avoir pris Rivaroxaban Koanaa.

Quand prendre Rivaroxaban Koanaa

Prenez le ou les films orodispersibles tous les jours jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. Essayez de prendre le ou les films orodispersibles à la même heure chaque jour pour vous aider à vous en souvenir.

Votre médecin décidera de la durée du traitement.

Pour prévenir la formation de caillots sanguins dans le cerveau (accident vasculaire cérébral) et dans d'autres vaisseaux sanguins de votre corps :

Si votre rythme cardiaque doit être rétabli à la normale par une procédure appelée cardioversion, prenez Rivaroxaban Koanaa aux heures indiquées par votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Rivaroxaban Koanaa

Adultes, enfants et adolescents :

Si vous prenez un film orodispersible à 20 mg ou un film orodispersible à 15 mg une fois par jour et que vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas plus d'un film orodispersible par jour pour compenser une dose oubliée. Prenez le film orodispersible suivant le lendemain, puis continuez à prendre un film orodispersible une fois par jour.

Adultes :

Si vous prenez un comprimé pelliculé orodispersible à 15 mg deux fois par jour et que vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas plus de deux films orodispersibles à 15 mg par jour. Si vous oubliez de prendre une dose, vous pouvez prendre deux films orodispersibles à 15 mg en même temps pour obtenir un total de deux films orodispersibles (30 mg) par jour. Le lendemain, vous devez continuer à prendre un film orodispersible à 15 mg deux fois par jour.

Si vous prenez plus de Rivaroxaban Koanaa que vous ne le devriez

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de Rivaroxaban Koanaa comprimés orodispersibles. La prise d'une dose excessive de Rivaroxaban Koanaa augmente le risque de saignement.

Si vous arrêtez de prendre Rivaroxaban Koanaa

N'arrêtez pas de prendre Rivaroxaban Koanaa sans en parler d'abord à votre médecin, car Rivaroxaban Koanaa traite et prévient des affections graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables possibles

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

Comme d'autres médicaments similaires destinés à réduire la formation de caillots sanguins, Rivaroxaban Koanaa peut provoquer des saignements potentiellement mortels. Des saignements excessifs peuvent entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, les saignements peuvent ne pas être évidents.

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

- **Signes de saignement**

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une faiblesse d'un côté du corps, des vomissements, des convulsions, une diminution du niveau de conscience et une raideur de la nuque. Il s'agit d'une urgence médicale grave. Consultez immédiatement un médecin !)
- saignement prolongé ou excessif
- faiblesse exceptionnelle, fatigue, pâleur, vertiges, maux de tête, gonflement inexplicable, essoufflement, douleurs thoraciques ou angine de poitrine

Votre médecin peut décider de vous garder en observation ou de modifier le traitement.

- **Signes de réactions cutanées graves**

- éruption cutanée intense et étendue, cloques ou lésions muqueuses, par exemple dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique).
- réaction médicamenteuse provoquant une éruption cutanée, de la fièvre, une inflammation des organes internes, des anomalies sanguines et une maladie systémique (syndrome DRESS).

La fréquence de ces effets indésirables est très rare (jusqu'à 1 personne sur 10 000).

- **Signes de réactions allergiques graves**

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge ; difficulté à avaler ; urticaire et difficultés respiratoires ; chute soudaine de la pression artérielle.

La fréquence des réactions allergiques graves est très rare (réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique ; peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) et peu fréquente (œdème de Quincke et œdème allergique ; peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100).

Liste complète des effets indésirables possibles chez les adultes, les enfants et les adolescents

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges pouvant entraîner une pâleur de la peau et provoquer une faiblesse ou un essoufflement
- saignements dans l'estomac ou l'intestin, saignements urogénitaux (y compris présence de sang dans les urines et saignements menstruels abondants), saignements de nez, saignements des gencives
- saignements dans l'œil (y compris saignements au niveau du blanc des yeux)
- saignements dans les tissus ou une cavité du corps (hématome, ecchymoses)
- crachats de sang
- saignements cutanés ou sous-cutanés
- saignements après une opération
- suintement de sang ou de liquide provenant d'une plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- altération de la fonction rénale (pouvant être constatée lors d'examens effectués par votre médecin)
- fièvre
- douleurs abdominales, indigestion, nausées ou vomissements, constipation, diarrhée
- hypotension artérielle (les symptômes peuvent être des vertiges ou des évanouissements en position debout)
- baisse générale de la force et de l'énergie (faiblesse, fatigue), maux de tête, vertiges
- éruption cutanée, démangeaisons
- les analyses sanguines peuvent révéler une augmentation de certaines enzymes hépatiques

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

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (voir ci-dessus, signes de saignement)
- saignement dans une articulation provoquant douleur et gonflement
- thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes, qui sont des cellules qui aident le sang à coaguler)

- réactions allergiques, y compris des réactions allergiques cutanées
- altération de la fonction hépatique (peut être observée lors des tests effectués par votre médecin)
- les analyses sanguines peuvent révéler une augmentation du taux de bilirubine, de certaines enzymes pancréatiques ou hépatiques ou du nombre de plaquettes
- évanouissement
- sensation de malaise
- accélération du rythme cardiaque
- bouche sèche
- urticaire

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- saignement dans un muscle
- cholestase (diminution du flux biliaire), hépatite, y compris lésion hépatocellulaire (inflammation du foie, y compris lésion hépatique)
- jaunissement de la peau et des yeux (ictère)
- gonflement localisé
- accumulation de sang (hématome) dans l'aine comme complication d'une intervention cardiaque au cours de laquelle un cathéter est inséré dans l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme)

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

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

Fréquence inconnue (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- insuffisance rénale après un saignement grave
- saignement dans les reins, parfois accompagné de la présence de sang dans les urines, entraînant une incapacité des reins à fonctionner correctement (nephropathie liée aux anticoagulants)
- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après une hémorragie, entraînant des douleurs, un gonflement, une altération de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome des loges après une hémorragie)

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

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

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

Très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur dix)

- maux de tête
- fièvre
- saignements de nez
- vomissements

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- accélération du rythme cardiaque
- les analyses sanguines peuvent révéler une augmentation du taux de bilirubine (pigment biliaire)
- thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes, cellules qui contribuent à la coagulation sanguine)
- saignements menstruels abondants

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

- les analyses sanguines peuvent révéler une augmentation d'une sous-catégorie de bilirubine (bilirubine directe, pigment biliaire)

Signalement des effets indésirables

Si vous ressentez des effets indésirables, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela inclut tout effet indésirable éventuel non mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration indiqué à [l'annexe V](#). En déclarant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver Rivaroxaban Koanaa

Conservez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur chaque sachet EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Le produit doit être conservé dans son emballage d'origine et ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Ne jetez aucun médicament dans les eaux usées ou avec les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Rivaroxaban Koanaa ?

- La substance active est le rivaroxaban.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, hypromellose, povidone K30, hydroxystéarate de macrogolglycérol, laurylsulfate de sodium, sucralose, maltodextrine, oxyde de fer rouge, arôme de menthe poivrée, citrate de triéthyle, glycérol.

À quoi ressemble Rivaroxaban Koanaa et contenu de l'emballage

Rivaroxaban Koanaa 15 mg et 20 mg Film orodispersible sont des comprimés à dissolution orale de . Film mince de couleur rouge clair, de forme rectangulaire, à dissolution orale.

Chaque film orodispersible est conditionné dans un emballage laminé à 4 couches (c'est-à-dire papier/PET/Alu/PE-sachet).

Conditionnement

10 films orodispersibles
30 films orodispersibles

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,

nummer 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelone),
Spanje

Fabricant

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Autriche

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Cette notice a été révisée pour la dernière fois en

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