

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivaroxaban EG 2,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de rivaroxaban.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 58 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimés pelliculés de couleur jaune pâle, ronds, biconvexes, présentant un diamètre d'environ 6 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

• SCA

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

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

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

- MC/MAP

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

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

La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient sur la base d'évaluations régulières, et tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements.

- SCA, MC/MAP

Administration concomitante d'un traitement antiplaquettaire

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

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

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

Oubli d'une dose

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

Relais des anti-vitamine K (AVK) par Rivaroxaban EG

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

Relais de Rivaroxaban EG par les anti-vitamine K (AVK)

Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Rivaroxaban EG par les AVK.

Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Rivaroxaban EG peut contribuer à l'élévation de l'INR.

En cas de relais de Rivaroxaban EG par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$.

Lors des deux premiers jours de la période de relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Rivaroxaban EG et l'AVK, l'INR doit être mesuré au plus tôt 24 heures après la dernière dose de Rivaroxaban EG et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Rivaroxaban EG est interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Relais des anticoagulants parentéraux par Rivaroxaban EG

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

Relais de Rivaroxaban EG par les anticoagulants parentéraux

Administer la première dose d'anticoagulant parentéral à l'heure à laquelle la dose suivante de Rivaroxaban EG aurait dû être prise.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Rivaroxaban EG est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population âgée

Aucun ajustement posologique (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Le risque de saignement augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Poids corporel

Aucun ajustement posologique (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Sexe

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité des comprimés de rivaroxaban 2,5 mg n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation des comprimés de Rivaroxaban EG 2,5 mg n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Rivaroxaban EG est à prendre par voie orale.

Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Ecrasement de comprimés

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

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

4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou

ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.

Traitement 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 étexilate, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5).

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

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

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

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients présentant un SCA, l'efficacité et la sécurité de rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour ont été évaluées en association avec les agents antiplaquettaires, l'AAS seul ou l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine.

Chez les patients à haut risque d'événements ischémiques présentant une MC/MAP, l'efficacité et la sécurité de rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour ont été évaluées en association avec l'AAS.

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

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

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

Risque hémorragique

Comme avec d'autres anticoagulants, les patients traités par rivaroxaban doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques.

Il est recommandé de l'utiliser avec prudence dans les situations où le risque d'hémorragie est augmenté. Le traitement par rivaroxaban doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère (voir rubrique 4.9).

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

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

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

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

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être augmentées de manière significative (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement.

Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'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 atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Rivaroxaban EG doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

Interactions avec d'autres médicaments

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

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

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

Autres facteurs de risque hémorragique

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

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

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

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

Patients atteints de cancer

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

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

Patients porteurs de valves artificielles

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

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), dont le rivaroxaban, ne sont pas recommandés chez les patients ayant des antécédents de thrombose et ayant reçu un diagnostic de syndrome des antiphospholipides. En particulier, chez les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux plus élevés de récurrences d'événements thrombotiques que ceux observés en cas de traitement par un anti-vitamine K.

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

Patients présentant un SCA

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

Patients présentant une MC/MAP

Les patients présentant une MC/MAP et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou lacunaire ou d'accident vasculaire cérébral ischémique non lacunaire au cours du mois précédent n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.3).

Les patients ayant récemment bénéficié de procédures de revascularisation d'un membre inférieur à la suite d'une MAP symptomatique et présentant également des antécédents d'AVC ou d'AIT n'ont pas été étudiés. Le traitement par rivaroxaban 2,5 mg doit être évité chez ces patients recevant une bithérapie antiplaquettaire.

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction lombaire/péridurale

La réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente.

Le risque de ces événements peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être accru par une ponction péridurale ou rachidienne traumatique ou répétée. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (p. ex. engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement intestinal ou vésical). Si des troubles neurologiques sont identifiés, il est nécessaire de poser un diagnostic et de traiter en urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit mettre en balance les bénéfices potentiels par rapport au risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation de rivaroxaban 2,5 mg avec des agents antiplaquettaires dans ces situations. Les anti-agrégants plaquettaires doivent être arrêtés, comme préconisé dans les résumés des caractéristiques du produit de ces médicaments.

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

Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par rivaroxaban 2,5 mg doit être interrompu au moins 12 heures avant l'intervention si possible, et reposer sur l'appréciation clinique du médecin. Si un patient doit faire l'objet d'une intervention chirurgicale programmée et si l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, l'administration d'anti-agrégants plaquettaires doit être interrompue comme indiqué dans le résumé des caractéristiques des produits concernés.

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

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

Population âgée

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

Réactions dermatologiques

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

Excipients

Rivaroxaban EG contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est « essentiellement sans sodium ».

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) ou de

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

Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban.

Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation d'un facteur 1,5 de la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation d'un facteur 1,4 de la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban. L'interaction avec la clarithromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients, mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients atteints d'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 d'un facteur 1,3 de la valeur moyenne de l'ASC et de la C_{max} moyenne du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque.

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

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

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

Anticoagulants

Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (temps de prothrombine [TP], temps de céphaline activé [TCA]). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.

Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

AINS/anti-agrégants plaquettaires

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après l'administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.

Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg, suivie d'une dose d'entretien de 75 mg) ; cependant, une

augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa. La prudence est de mise si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires, car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

ISRS/IRSN

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

Warfarine

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

Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TP, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.

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

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

Inducteurs du CYP3A4

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

Autres thérapies concomitantes

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

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

Paramètres biologiques

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En

raison du risque potentiel de toxicité sur la reproduction, du risque intrinsèque de saignement et des données montrant que le rivaroxaban traverse la barrière placentaire, Rivaroxaban EG est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

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

Allaitement

La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies chez les femmes qui allaitent. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du rivaroxaban dans le lait. Dès lors, Rivaroxaban EG est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Rivaroxaban EG.

Fertilité

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

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

Le rivaroxaban n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des syncopes (fréquence : peu fréquent) et des sensations vertigineuses (fréquence : fréquent) ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez des patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des ETE chez des patients présentant une affection médicale	3 997	10 mg	39 jours
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récurrences	6 790	Jours 1-21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETE et prévention des récurrences d'ETE chez les nouveau-nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle	12 mois

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
d'un traitement anticoagulant standard		observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques après un SCA	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administrés avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine	31 mois
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	18 244	5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls	47 mois
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban.

** Sur la base de l'étude VOYAGER PAD.

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

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

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez des patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6,8 % des patients	5,9 % des patients
Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale	12,6 % des patients	2,1 % des patients
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences	23 % des patients	1,6 % des patients
Traitement des ETEV et prévention des récurrences d'ETEV chez les nouveau-nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % des patients
Prévention des AVC 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 après un SCA	22 pour 100 années-patients	1,4 pour 100 années-patients
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	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, rapportés et évalués.

** Dans l'étude COMPASS, une faible incidence des anémies a été rapportée en raison de l'utilisation d'une approche sélective du recueil des événements indésirables.

*** Une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée.

[#] Sur la base de l'étude VOYAGER PAD.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquente (1/10)

fréquent (1/100, < 1/10)

peu fréquent (1/1 000, < 1/100)

rare (1/10 000, < 1/1 000)

très rare (< 1/10 000)

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

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

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant).	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) ^A , thrombocytopénie.			
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique, angio-œdème et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique.	
Affections du système nerveux				
Sensation vertigineuse, céphalées.	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope.			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (y compris hémorragie conjonctivale).				
Affections cardiaques				
	Tachycardie.			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématome.				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Epistaxis, hémoptysie.			Pneumonie à éosinophiles	
Affections gastro-intestinales				
Saignement gingival, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont hémorragie rectale), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie,	Sécheresse buccale.			

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A .				
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases.	Insuffisance hépatique, élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines ^A , élévation de la GGT ^A .	Ictère, élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), cholestase, hépatite (dont lésion hépatocellulaire).		
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés				
Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée.	Urticaire.		Syndrome de Stevens- Johnson/Nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS.	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleurs dans les extrémités ^A .	Hémarthrose.	Hémorragie musculaire.		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement.
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie ^B), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée sanguine).				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion, néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, réduction générale de la force et de l'énergie (dont fatigue et asthénie).	Sensation d'inconfort (dont malaise).	Oedème localisé ^A .		
Investigations				
	Elévation de la LDH ^A , élévation de la lipase ^A , élévation de l'amylase ^A .			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Hémorragie post- opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante ^A .		Pseudoanévrisme vasculaire ^C .		

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

B Effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP,

de l'EP et la prévention des récides

- C Effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérombotiques après un SCA (à la suite d'une intervention coronaire percutanée)
- * Une approche sélective prédéfinie du recueil des événements indésirables a été utilisée dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable médicamenteux n'a été identifié à la suite de l'analyse de ces études.

Description de certains effets indésirables

En raison du mode d'action pharmacologique du médicament, l'utilisation du rivaroxaban peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge des saignements »). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c. -à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés plus fréquemment durant le traitement au long cours par rivaroxaban, comparé au traitement par AVK. Dès lors, si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, p. ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés.

Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou
site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ou adresse mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). A des doses supratherapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.

Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha).

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

Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication de type saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est comprise entre environ 5 et 13 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (p. ex. en cas d'épistaxis sévère), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration soit d'un agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), qui contre les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation repose également sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage du facteur VIIa recombinant et une adaptation de sa posologie doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (voir rubrique 5.1).

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu.

Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique et on ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'aprotinine chez les personnes traitées par le rivaroxaban. En outre, il n'existe pas de justification scientifique relative à des bénéfices potentiels, ni d'expérience concernant l'utilisation de l'agent hémostatique systémique, la desmopressine, chez les personnes traitées par le rivaroxaban. Compte tenu de la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, ce médicament n'est probablement pas dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de prothrombine (TP) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban ($r = 0,98$), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs.

Le résultat du TP doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants.

Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains ($n=22$) a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4

facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entraîné une réduction des valeurs moyennes du TP (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène, par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).

Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban.

Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques de rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

Efficacité et sécurité cliniques

SCA

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

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

Le rivaroxaban a significativement réduit l'incidence de survenue des événements du critère principal d'efficacité composite, comprenant les décès d'origine CV, les IM ou les AVC, par comparaison avec le placebo. Le bénéfice était dû à une diminution des décès d'origine CV et des IM et est apparu précocement, avec un effet constant du traitement pendant la totalité de la période de traitement (voir Tableau 4 et Figure 1). La fréquence de survenue du premier des critères secondaires d'efficacité (décès toutes causes confondues, IM ou AVC) a également été réduite de façon significative. Une analyse supplémentaire rétrospective a montré une réduction numérique significative du taux d'incidence des thromboses intra-stent par comparaison avec le placebo (voir Tableau 4). Les taux d'incidence relevés pour le critère principal de sécurité (événements hémorragiques majeurs TIMI non associés à un pontage aorto-coronarien [PAC]) ont été plus élevés chez les patients traités par le rivaroxaban que chez les patients ayant reçu le placebo (voir Tableau 6). Cependant, les taux d'incidence des composantes du critère principal de sécurité, à savoir les événements hémorragiques fatals, l'hypotension nécessitant un traitement par des agents inotropes intraveineux et les interventions chirurgicales pour hémorragies prolongées, ont été équilibrés entre le rivaroxaban et le placebo.

Les résultats d'efficacité des patients ayant bénéficié d'une intervention coronaire percutanée (ICP) sont présentés dans le Tableau 5. Les résultats de sécurité dans ce sous-groupe de patients ayant bénéficié d'une ICP étaient comparables aux résultats obtenus dans la population générale.

Les patients présentant une élévation des biomarqueurs (troponine ou CK-MB) et sans antécédent d'AVC/AIT ont constitué 80 % de la population étudiée. Les résultats dans cette population ont également été en accord avec les résultats d'efficacité et de sécurité obtenus dans la population générale.

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

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

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

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

* statistiquement supérieur

** numériquement significatif

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

Population de l'étude	Patients ayant présenté récemment un SCA et ayant bénéficié d'une ICP ^{a)}	
	Rivaroxaban 2,5 mg, deux fois par jour N=3 114 n (%) HR (IC à 95 %) valeur de p ^{b)}	Placebo N=3 096 n (%)
Décès d'origine cardiovasculaire, IM ou AVC	153 (4,9 %) 0,94 (0,75-1,17) p= 0,572	165 (5,3 %)
Décès d'origine cardiovasculaire	24 (0,8 %) 0,54 (0,33-0,89) p= 0,013**	45 (1,5 %)
Décès toutes causes confondues	31 (1,0 %)	49 (1,6 %)

Population de l'étude	Patients ayant présenté récemment un SCA et ayant bénéficié d'une ICP ^{a)}	
Posologie	Rivaroxaban 2,5 mg, deux fois par jour N=3 114 n (%) HR (IC à 95 %) valeur de p ^{b)}	Placebo N=3 096 n (%)
	0,64 (0,41-1,01) p= 0,053	
IM	115 (3,7 %) 1,03 (0,79-1,33) p= 0,829	113 (3,6 %)
AVC	27 (0,9 %) 1,30 (0,74-2,31) p= 0,360	21 (0,7 %)
Thrombose intra-stent	47 (1,5 %) 0,66 (0,46-0,95) p= 0,026**	71 (2,3 %)

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

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

** numériquement significatif

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

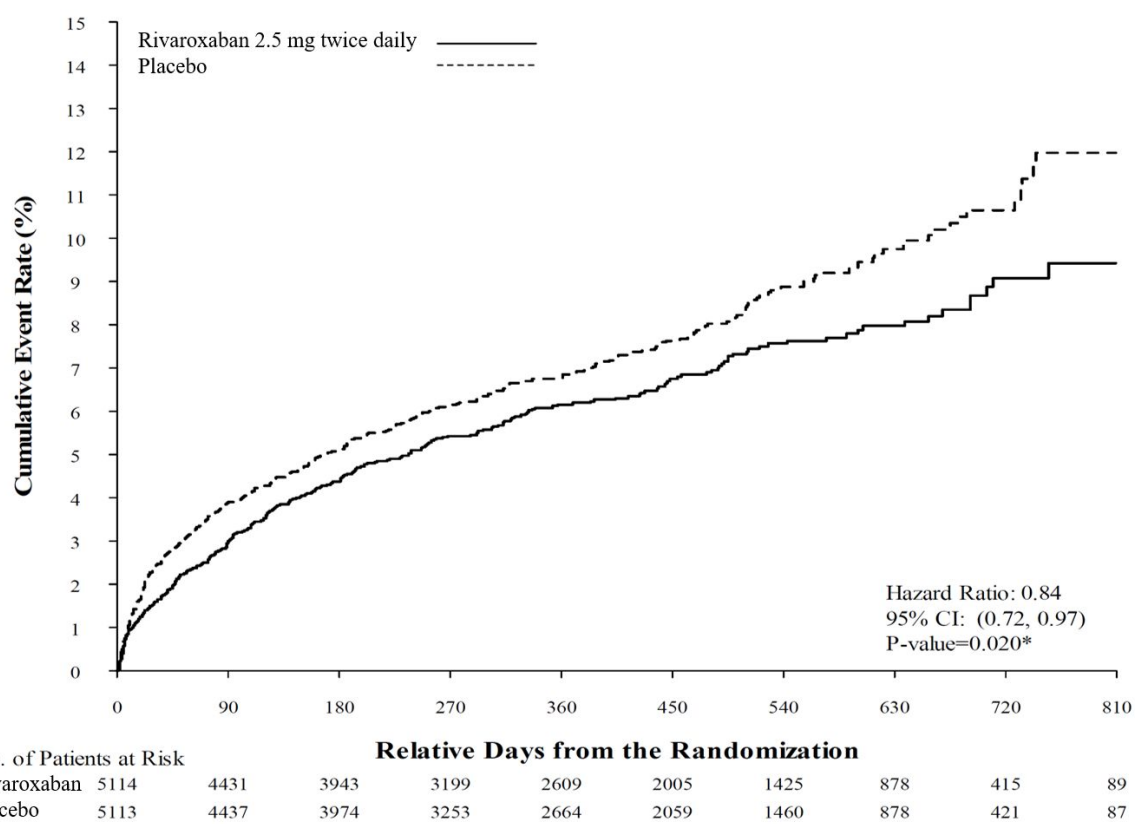
Population de l'étude	Patients ayant présenté récemment un SCA ^{a)}	
Posologie	Rivaroxaban 2,5 mg, deux fois par jour N=5 115 n (%) HR (IC à 95 %) valeur de p ^{b)}	Placebo N=5 125 n (%)
Événement hémorragique majeur TIMI non associé à un pontage aorto-coronarien	65 (1,3 %) 3,46 (2,08-5,77) p= < 0,001*	19 (0,4 %)
Événement hémorragique fatal	6 (0,1 %) 0,67 (0,24-1,89) p= 0,450	9 (0,2 %)
Hémorragie intracrânienne symptomatique	14 (0,3 %) 2,83 (1,02-7,86) p= 0,037	5 (0,1 %)
Hypotension nécessitant un traitement par des agents inotropes intraveineux	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Intervention chirurgicale pour hémorragie prolongée	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfusion de 4 unités ou plus de sang sur une période de 48 heures	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

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

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

* statistiquement significatif

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



MC/MAP

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

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

Les patients présentant une MC avaient une MC affectant plusieurs lits vasculaires et/ou un antécédent d'IM. Quant aux patients âgés de < 65 ans, ils devaient présenter une athérosclérose impliquant au moins deux lits vasculaires ou au moins deux autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Les patients présentant une MAP avaient des antécédents d'interventions, tels qu'un pontage, une angioplastie transluminale percutanée ou l'amputation d'un membre ou d'un pied pour une maladie vasculaire artérielle ou une claudication intermittente avec un index de pression systolique cheville/bras < 0,90 et/ou une sténose artérielle périphérique significative ou une précédente revascularisation de la carotide ou une sténose de l'artère carotide asymptomatique ≥ 50 %.

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

Le rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour en association avec de l'AAS 100 mg une fois par jour s'est

avéré supérieur à l'AAS 100 mg pour la réduction du critère composite principal incluant décès CV, IM, AVC (voir Tableau 7 et Figure 2).

Une augmentation significative du critère principal de sécurité (événements hémorragiques majeurs selon la classification modifiée de l'ISTH) a été observée chez les patients traités par du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour en association avec de l'AAS 100 mg une fois par jour, par rapport aux patients recevant de l'AAS 100 mg (voir Tableau 8).

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

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

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

Population de l'étude	Patients présentant une MC/MAP ^{a)}					
	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/j avec AAS 100 mg 1x/j N=9 152		AAS 100 mg 1x/j N=9 126			
	Patients avec événements	KM %	Patients avec événements	KM %	HR (IC à 95%)	valeur de p ^{b)}
AVC, IM ou décès CV	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66 ; 0,86)	p=0,00004*
- AVC	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44 ; 0,76)	p=0,00006
- IM	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70 ; 1,05)	p=0,14458
- Décès CV	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64 ; 0,96)	p=0,02053
Mortalité toutes causes confondues	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71 ; 0,96)	
Ischémie aiguë des membres	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32 ; 0,92)	

a) analyse sur la population en intention de traiter, analyses principales

b) vs AAS 100 mg ; valeur de p (test du Log-Rank)

* La réduction pour le critère principal d'efficacité était statistiquement supérieure.

2x/j : deux fois par jour ; IC : intervalle de confiance ; KM % : estimation du risque d'incidence cumulée calculé à 900 jours selon Kaplan-Meier ; CV : cardiovasculaire ; IM : infarctus du myocarde ; 1x/j : une fois par jour

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

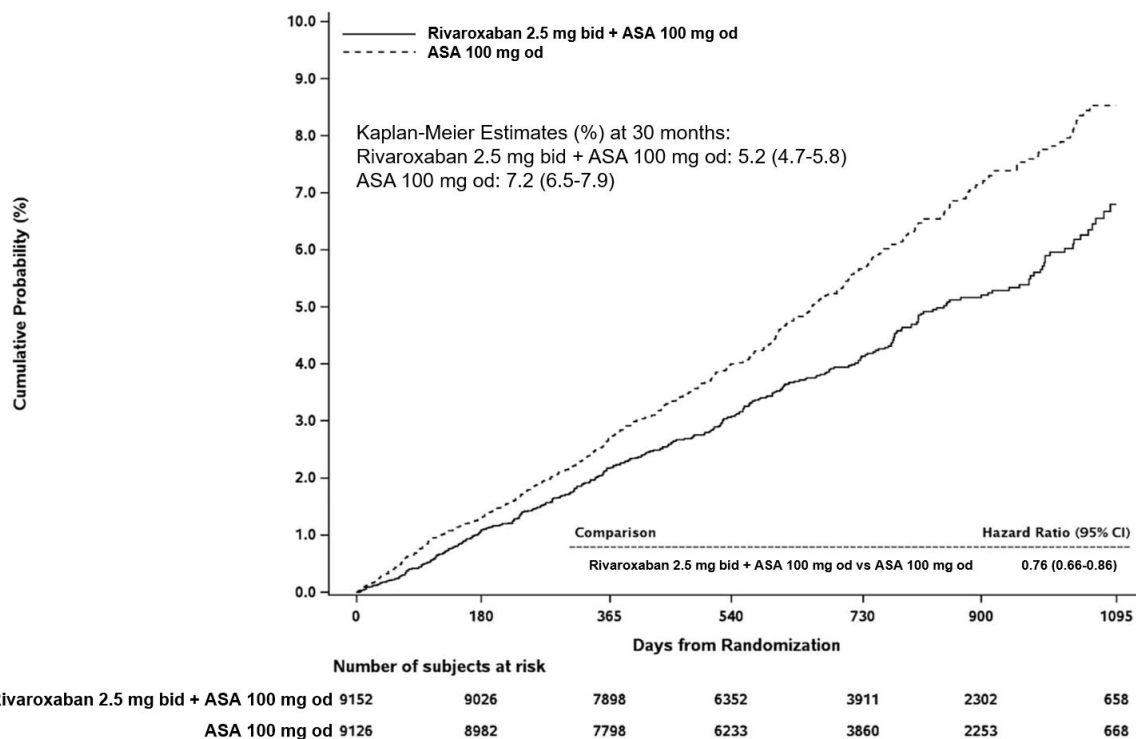
Population de l'étude	Patients présentant une MC/MAP ^{a)}		
	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/j avec AAS 100 mg 1x/j N=9 152 n (risque cum. %)	AAS 100 mg 1x/j N=9 126 n (risque cum. %)	Hazard ratio (IC à 95 %) valeur de p ^{b)}
Hémorragies majeures selon la classification modifiée de l'ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40 ; 2,05) p < 0,00001
- Événement hémorragique fatal	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67 ; 3,33) p=0,32164
- Hémorragie symptomatique affectant un organe critique (non fatale)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88 ; 1,86) p=0,19679
- Hémorragie au niveau d'un site chirurgical nécessitant une réopération (non fatale, pas dans un organe critique)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49 ; 3,14) p=0,65119
- Hémorragie conduisant à une hospitalisation (non fatale, pas dans un organe critique, ne nécessitant pas une réopération)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51 ; 2,41) p < 0,00001
- Avec séjour d'une nuit	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48 ; 2,46) p < 0,00001
- Sans séjour d'une nuit	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99 ; 2,92) p=0,04983
Hémorragie gastro-intestinale majeure	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60 ; 2,89) p < 0,00001
Hémorragie intracrânienne majeure	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67 ; 2,00) p=0,59858

^{a)} analyse sur la population en intention de traiter, analyses principales

^{b)} vs AAS 100 mg ; valeur de p (test du Log-Rank)

2x/j : deux fois par jour ; IC : intervalle de confiance ; risque cum. : risque de l'incidence cumulée (estimations de Kaplan-Meier) à 30 mois ; ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis ; 1x/j : une fois par jour

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



bid : deux fois par jour ; od : une fois par jour ; CI : intervalle de confiance

Patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation du membre inférieur à la suite d'une MAP symptomatique

Lors de l'étude pivot VOYAGER PAD de phase III et en double aveugle, 6 564 patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation réussie (chirurgicale ou endovasculaire, procédures hybrides incluses) d'un membre inférieur en raison d'une MAP symptomatique ont été randomisés selon un rapport de 1/1 dans l'un des deux groupes de traitement antithrombotique : rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS 100 mg une fois par jour, ou AAS 100 mg une fois par jour. Les patients ont été autorisés à recevoir en complément une dose standard de clopidogrel une fois par jour pendant 6 mois au maximum. L'objectif de l'étude était de démontrer l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban en association avec l'AAS pour la prévention de l'infarctus du myocarde, des AVC ischémiques, des décès d'origine CV, de l'ischémie aiguë d'un membre ou des amputations majeures d'étiologie vasculaire chez les patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation réussie d'un membre inférieur à la suite d'une MAP symptomatique. Les patients suivants ont été inclus dans l'étude : patients âgés de ≥ 50 ans présentant une MAP athéroscléreuse symptomatique modérée à sévère bien établie d'un membre inférieur, avec signes cliniques (à savoir, limitations fonctionnelles), anatomiques (à savoir, signes de MAP en aval de l'artère iliaque externe visibles à l'imagerie) et hémodynamiques (indice de pression systolique cheville-bras [ABI] $\leq 0,80$ ou indice de pression systolique orteil-bras [TBI] $\leq 0,60$ pour les patients sans antécédents de revascularisation d'un membre, ou ABI $\leq 0,85$ ou TBI $\leq 0,65$ pour les patients ayant des antécédents de revascularisation d'un membre). Les patients nécessitant une bithérapie antiplaquettaire > 6 mois, tout traitement antiplaquettaire supplémentaire autre que l'AAS et le clopidogrel ou un traitement par anticoagulant oral, ainsi que les patients présentant des antécédents d'hémorragie intracrânienne, d'AVC ou d'AIT, et les patients présentant un DFG < 15 ml/min, ont été exclus.

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

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

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

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

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

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

b) Critère composite : IM, AVC ischémique, décès d'origine CV (décès CV et décès de cause inconnue), IAM et amputation majeure d'étiologie vasculaire

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

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

e) La valeur p unilatérale est basée sur un test du log-rank stratifié selon le type de procédure et l'utilisation du clopidogrel, avec le traitement comme facteur.

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

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

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

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

Population de l'étude	Patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation du membre inférieur à la suite d'une MAP symptomatique ^{a)}		
Posologie	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/j avec AAS 100 mg 1x/j N=3 256 n (risque cum. %) ^{b)}	AAS 100 mg 1x/j N=3 248 n (risque cum. %) ^{b)}	Hazard ratio (IC à 95 %) ^{c)} valeur de p ^{d)}
Hémorragie majeure selon la définition TIMI (associée ou non à un pontage coronarien)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97 ; 2,10) p=0,0695
- Hémorragie fatale	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33 ; 3,15)
- Hémorragie intracrânienne	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38 ; 1,61)
- Hémorragie manifeste associée à une baisse du taux d'Hb ≥ 5 g/dl / Hct ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18 ; 3,17)
Hémorragie majeure selon la définition ISTH	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10 ; 1,84) p=0,0068
- Hémorragie fatale	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26 ; 2,19)
Hémorragie d'organe critique non fatale	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67 ; 1,93)
Événements hémorragiques non majeurs cliniquement pertinents selon la classification de l'ISTH	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47 ; 2,23)

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

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

^{c)} Le HR (IC à 95 %) repose sur le modèle des risques proportionnels de Cox stratifié par type de procédure et par utilisation du clopidogrel avec le traitement en tant qu'unique covariable.

^{d)} La valeur p bilatérale est basée sur un test du log-rank stratifié selon le type de procédure et l'utilisation du clopidogrel, avec le traitement comme facteur.

MC avec insuffisance cardiaque

L'étude COMMANDER HF a inclus 5 022 patients présentant une insuffisance cardiaque ainsi qu'une maladie coronarienne (MC) significative à la suite d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) décompensée ; les patients ont été répartis aléatoirement dans l'un des deux groupes de traitement : rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour (N = 2 507) ou placebo (N = 2 515). La durée médiane globale du traitement à l'étude a été de 504 jours.

Les patients devaient avoir présenté une IC symptomatique depuis au moins 3 mois et une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de ≤ 40 % dans l'année suivant l'inclusion dans l'étude. A l'inclusion, la fraction médiane d'éjection était de 34 % (IQR : 28 %-38 %) et 53 % des sujets étaient de classe NYHA III ou IV.

L'analyse principale d'efficacité (c.-à-d. le critère composite de la mortalité toutes causes confondues, de l'IM ou de l'accident vasculaire cérébral) n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre le groupe rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour et le groupe placebo avec un HR= 0,94 (IC 95 % : 0,84-1,05), p = 0,270. Concernant la mortalité toutes causes confondues, il n'y a pas eu de différence entre le rivaroxaban et le placebo quant au nombre d'événements (taux d'événements pour 100 années-patients ; 11,41 vs 11,63, HR : 0,98 ; IC à 95 % : 0,87 à 1,10 ; p = 0,743). Les taux d'événements pour l'IM pour 100 années-patients (rivaroxaban vs placebo) ont été de 2,08 vs 2,52 (HR 0,83 ; IC 95 % : 0,63 à 1,08 ; p = 0,165) et pour l'accident vasculaire cérébrale les taux d'événements pour 100 années-

patients étaient de 1,08 vs 1,62 (HR : 0,66 ; IC à 95 % : 0,47 à 0,95 ; $p = 0,023$). Le critère principal de sécurité (c.-à-d. l'ensemble des saignements fatals ou des saignements à localisation critique avec un risque d'incapacité permanente) a été observé chez respectivement 18 (0,7 %) patients du groupe rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour et chez 23 (0,9 %) patients du groupe placebo (HR = 0,80 ; IC à 95 % : 0,43-1,49 ; $p = 0,484$). Une augmentation statistiquement significative des saignements majeurs selon la classification de l'ISTH a été observée dans le groupe rivaroxaban comparativement au placebo (taux d'événements pour 100 années-patients : 2,04 vs 1,21, HR 1,68 ; IC à 95 % : 1,18 à 2,39 ; $p = 0,003$).

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère ou modérée, les effets du traitement pour le sous-groupe de l'étude COMPASS étaient semblables à ceux de l'ensemble de la population de l'étude (voir la section MC/MAP).

Patients à haut risque, présentant un syndrome des antiphospholipides positif aux trois tests

Dans le cadre d'une étude sponsorisée, menée par un investigateur indépendant, multicentrique, randomisée en ouvert avec adjudication en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients présentant des antécédents de thrombose, auxquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (patients triple positifs à l'ensemble des 3 tests antiphospholipides : anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements survenus chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg [15 mg pour les patients ayant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 ml/min] et 61 patients pour recevoir de la warfarine (INR 2,0-3,0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés sous rivaroxaban (4 AVC ischémiques et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés sous warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté des saignements majeurs.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours des repas ou à jeun. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C_{max} du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg. Les comprimés de 2,5 mg et 10 mg de rivaroxaban peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour. A des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose. Ce phénomène est plus marqué lors d'une prise à jeun que lors d'une prise avec des aliments. La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30 % et 40 %.

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

grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

La biodisponibilité (ASC et $C_{\max}$) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables. Le profil pharmacocinétique du rivaroxaban étant prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

Distribution

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

Biotransformation et élimination

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

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

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

Populations particulières

Sexe

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

Population âgée

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

Différentes catégories de poids

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

Différences inter-ethniques

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

Insuffisance hépatique

Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures

(multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude quasi comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée d'un facteur 2,3, soit une augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée.

Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

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

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

Insuffisance rénale

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

Compte tenu de la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, ce médicament n'est probablement pas dialysable.

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

Données pharmacocinétiques chez les patients

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TP, TCA, Heptest) a été évaluée après administration d'un large intervalle de doses (de 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 $E_{\max}$. En ce qui concerne le TP, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le TP de référence est d'environ 13 s et la pente est d'environ 3 à 4 s/ (100 mcg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phases II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Povidone
Amidon prégélatinisé
Crospovidone
Laurylsulfate de sodium
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose E464
Dioxyde de titane E171
Macrogol 4000 E1521
Oxyde de fer jaune E172

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Comprimés écrasés

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVdC/Aluminium

Conditionnements de 10, 10x1, 14, 14x1, 15, 15x1, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 42, 42x1, 56, 56x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100, 100x1, 168, 168x1, 196 et 196x1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Ecrasement de comprimés

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

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

EG (Eurogenerics) SA
Heizel Esplanade b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE660798

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

Date de première autorisation : 04/11/2022

Date de renouvellement : xx/xx/xxxx

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 08/2023

Date d'approbation : 11/2023