

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivaroxaban EG 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 49 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou

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

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

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

En cas d'oubli d'une dose de Rivaroxaban EG, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement dès le lendemain, avec une prise quotidienne.

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

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

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

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

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

	Période de traitement	Schéma posologique	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des récurrences de TVP et d'EP	Jours 1-21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	Jour 22 et suivants	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des récurrences de TVP et d'EP	Après un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

Pour faciliter le passage de la dose de 15 mg à la dose de 20 mg après le jour 21, un premier kit d'initiation de 4 semaines de traitement par Rivaroxaban EG est disponible pour le traitement des TVP/EP.

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

En cas d'oubli d'une dose au cours de la phase de traitement en prise quotidienne unique, le patient doit prendre Rivaroxaban EG immédiatement et poursuivre le jour suivant avec la prise quotidienne unique recommandée. La dose ne doit pas être doublée dans une même journée pour compenser une dose oubliée.

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

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

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

Administrer 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).

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

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient l'emporte sur le risque de récurrence de TVP et d'EP. L'utilisation de la dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

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 rubrique 5.2)

Poids corporel

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Sexe

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité des comprimés de 10 mg de rivaroxaban chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation des comprimés de Rivaroxaban EG 10 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, anévrismes 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).

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

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 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.

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. 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). Chez les patients recevant Rivaroxaban EG pour la prévention des ETEV après une chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou, cette surveillance peut prendre la forme d'un examen physique régulier des patients, d'une observation étroite du drainage de la plaie chirurgicale et de mesures périodiques de l'hémoglobine.

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

Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique de routine 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 rubrique 4.5).

Autres facteurs de risque hémorragique

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

- 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.

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.

Chirurgie pour fracture de la hanche

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

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

Le rivaroxaban n'est pas recommandé en tant qu'alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire et qui sont hémodynamiquement instables ou susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, car la sécurité et l'efficacité d'apixaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

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.

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).

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

En cas de ponction traumatique, l'administration du rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

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

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par rivaroxaban 10 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et reposer sur l'appréciation clinique du médecin.

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

Le traitement par 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

L'âge avancé peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 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 (ETEVE) chez des patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des ETEVE 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 récives	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 ETEVE et prévention des récives d'ETEVE chez les nouveau-nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 mois
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation 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	31 mois

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
		clopidogrel ou à la ticlopidine	
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 récives	23 % des patients	1,6 % des patients
Traitement des ETEV et prévention des récives 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, nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A .	Sécheresse buccale.			
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases.	Insuffisance hépatique, élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines ^A , élévation de la GGT ^A .	Ictère, élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), cholestase,		

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		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).	Œdème 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 récives

C Effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques 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 un patient sous anticoagulant.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

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. Chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale orthopédique majeure, les percentiles 5/95 du TP (Néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) ont été compris entre 13 et 25 s (les valeurs de référence avant l'intervention étant comprises entre 12 et 15 s).

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

Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou

Le programme clinique de rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban en prévention des ETEV, c.-à-d. des thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales et des embolies pulmonaires (EP), chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs. Plus de 9 500 patients (7 050 arthroplasties totales de la hanche et 2 531 arthroplasties totales du genou) ont été évalués lors des essais cliniques de phase III, contrôlés, randomisés, en double aveugle, du programme RECORD.

Le traitement par rivaroxaban 10 mg en une prise quotidienne (1x/j), débuté au plus tôt 6 heures après l'intervention, a été comparé au traitement par énoxaparine 40 mg en une prise quotidienne débuté 12 heures avant l'intervention.

Lors des trois études de phase III (voir Tableau 4), le rivaroxaban a significativement réduit l'incidence des ETEV totaux (TVP symptomatiques ou détectées par phlébographie, EP non fatales et décès) et des ETEV majeurs (TVP proximales, EP non fatales et décès liés aux ETEV), c.-à-d. le critère d'évaluation principal et le critère d'évaluation secondaire majeur prédéfinis de l'efficacité. Par ailleurs, lors de ces trois études, la fréquence des ETEV symptomatiques (TVP symptomatiques, EP non fatales et, décès liés aux ETEV) a été inférieure chez les patients traités par rivaroxaban par rapport à celle observée chez les patients traités par énoxaparine.

L'incidence des événements hémorragiques majeurs, critère principal d'évaluation de la sécurité, a été comparable chez les patients, qu'ils soient traités par rivaroxaban 10 mg ou par énoxaparine 40 mg.

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

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

L'analyse groupée des résultats des études de phase III confirme les données obtenues au cours des études individuelles en ce qui concerne la réduction des ETEV totaux, des ETEV majeurs et des ETEV symptomatiques avec rivaroxaban 10 mg une fois par jour, par rapport à l'énoxaparine 40 mg, une fois par jour.

En plus du programme de phase III RECORD, une étude de cohorte ouverte, non interventionnelle, post-autorisation (XAMOS) a été conduite chez 17 413 patients ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique majeure de la hanche ou du genou, afin de comparer le rivaroxaban à d'autres traitements médicamenteux thromboprophylactiques (traitement conventionnel) dans les conditions réelles d'utilisation. Des ETEV symptomatiques sont survenus chez 57 patients (0,6 %) dans le groupe rivaroxaban (n = 8778) et chez 88 patients (1,0 %) dans le groupe traitement conventionnel (n = 8635 ;

HR 0,63 ; IC à 95 % : 0,43-0,91) ; population d'analyse de la sécurité). Des événements hémorragiques majeurs sont survenus chez 35 patients (0,4 %) et 29 patients (0,3 %) dans le groupe rivaroxaban et traitement conventionnel respectivement (HR 1,10 ; IC à 95 % : 0,67-1,80). Les résultats de cette étude non interventionnelle sont donc en accord avec ceux des études pivots randomisées.

Traitement des TVP, des EP et prévention des récurrences de TVP et d'EP

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

Plus de 12 800 patients ont été évalués dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice) ; par ailleurs, une analyse groupée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été réalisée. La durée globale combinée de traitement dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

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

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

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

Pour le traitement initial de l'EP aiguë, la dose a été de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines.

Par la suite, le rivaroxaban a été administré à raison de 20 mg une fois par jour.

Dans les deux études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement comparateur était l'énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours en association avec un anti-vitamine K jusqu'à atteindre un TP/INR compris dans l'intervalle thérapeutique ($\geq 2,0$). Le traitement a ensuite été poursuivi avec un anti-vitamine K, dont la dose a été ajustée de façon à maintenir les valeurs du TP/INR dans l'intervalle thérapeutique compris entre 2,0 et 3,0.

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

Les critères principaux et secondaires prédéfinis d'efficacité étaient identiques dans les études Einstein DVT, PE et Extension. Le critère principal d'efficacité était la récurrence symptomatique d'ETEV, critère composite réunissant les récurrences de TVP ou les EP fatales ou non fatales. Le critère secondaire d'efficacité était un critère composite réunissant les récurrences de TVP, les EP non fatales et la mortalité toutes causes confondues.

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

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

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

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

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

Population de l'étude	3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N=1 731	Enoxaparine/VKA ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N=1 718
Récidive d'ETEV* symptomatique	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Récidive d'EP symptomatique	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Récidive de TVP symptomatique	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1 %)	0
EP fatale/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, suivi de 20 mg une fois par jour.

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

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

Dans l'étude Einstein PE (voir Tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ($p = 0,0026$ [test de non-infériorité] ; HR : 1,123 (0,749 – 1,684) Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,849 (IC à 95 % : 0,633-1,139, valeur nominale de $p = 0,275$). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 63 % du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 215 jours et durant 57 %, 62 % et 65 % du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre

le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% de temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR de 2,0-3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP (p d'interaction = 0,082). Concernant le tertile le plus élevé selon le centre, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,642 (IC à 95 % : 0,277-1,484).

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

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

Population de l'étude	4 832 patients atteints d'une EP aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N=2 419	Enoxaparine/VKA ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N=2 413
Récidive d'ETEV* symptomatique	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Récidive d'EP symptomatique	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Récidive de TVP symptomatique	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
EP et TVP symptomatiques	0	2 (< 0,1 %)
EP fatale/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Evénements hémorragiques majeurs	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, suivi de 20 mg une fois par jour.

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

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

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

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

Population de l'étude	8 281 patients atteints d'une TVP ou EP aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N=4 150	Enoxaparine/VKA ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N=4 131
Récidive d'ETEV* symptomatique	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Récidive d'EP symptomatique	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Récidive de TVP symptomatique	32	45

Population de l'étude	8 281 patients atteints d'une TVP ou EP aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N=4 150	Enoxaparine/VKA ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N=4 131
	(0,8 %)	(1,1 %)
EP et TVP symptomatiques	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
EP fatale/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Événements hémorragiques majeurs	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, suivi de 20 mg une fois par jour.

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

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

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

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

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

Population de l'étude	1 197 patients, poursuite du traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban ^{a)} 6 ou 12 mois N=602	Placebo 6 ou 12 mois N=594
Récidive d'ETE* symptomatique	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Récidive d'EP symptomatique	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Récidive de TVP symptomatique	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
EP fatale/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Événements hémorragiques majeurs	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Événements hémorragiques non majeurs cliniquement pertinents	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg une fois par jour.

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

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

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

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

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

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

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

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

En plus du programme de phase III EINSTEIN, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle (XALIA) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les récurrences d'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et les décès. Au total, 5 142 patients atteints de TVP en phase aiguë ont été inclus pour étudier la sécurité à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant conventionnel dans des conditions réelles d'utilisation.

Les taux des événements hémorragiques majeurs, de récurrences d'ETEV et des décès toutes causes confondues observés avec le rivaroxaban ont été de 0,7 %, 1,4 % et 0,5 % respectivement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion présentaient certaines différences, notamment en termes d'âge,

de présence d'un cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse ajustée selon un score de propension pré-spécifié a été utilisée pour ajuster les différences à l'inclusion ; néanmoins, des facteurs de confusion résiduels sont susceptibles d'influencer les résultats. Les HR ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récurrences d'ETEV et les décès toutes causes confondues ont été de 0,77 (IC à 95 % : 0,40-1,50), 0,91 (IC à 95 % : 0,54-1,54) et 0,51 (IC à 95 % : 0,24-1,07), respectivement.

Ces résultats obtenus dans la pratique clinique correspondent au profil de sécurité établi dans cette indication.

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

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 %, à l'exception du jour de l'intervention et du jour suivant où la variabilité est plus élevée (70 %).

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la $C_{\max}$ a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

La biodisponibilité (ASC et $C_{\max}$) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables. 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 en prévention des ETEV à la dose de 10 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90 %) observée 2 à 4 h et environ 24 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) était respectivement de 101 (7-273) mcg/l et 14 (4-51) 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. Chez les patients, le facteur Xa et le TP initiaux ont été influencés par l'intervention chirurgicale et montrent une différence dans la pente concentration-TP entre le jour suivant l'opération

et l'état d'équilibre.

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité 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 rouge 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 5, 5x1, 10, 10x1, 14, 14x1, 15, 15x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 42, 42x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 98, 98x1, 100 et 100x1 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 10 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

BE660799

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

Date de première autorisation : 04/11/2022

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour : 09/2023
Date d'approbation : 11/2023