RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rivaroxaban AB 15 mg comprimés pelliculés
Rivaroxaban AB 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rivaroxaban.
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé de Rivaroxaban AB 15 mg contient 23,25 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé de Rivaroxaban AB 20 mg contient 20,75 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Rivaroxaban AB 15 mg film-coated tablets:
Comprimés pelliculés rouges, ronds (diamètre : 6,1 mm), biconvexes, portant l'inscription « M » sur une face et « 15 » sur l'autre.

Rivaroxaban AB 20 mg film-coated tablets:
Comprimés pelliculés rouge foncé à rouge brun, ovales, biconvexes, portant l'inscription « M » sur une face et « 20 » sur l'autre. La taille est de 8,1 x 4,6 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes chez les adultes. (Voir section 4.4 pour les patients atteints d'EP et présentant une instabilité hémodynamique).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

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

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

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

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

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

	Période de traitement	**Posologie**	**Dose quotidienne totale**
Traitement et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP	Jours 1 - 21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	Jour 22 et suivants	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP	À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Relais de Rivaroxaban AB par les antivitamines K (AVK)
Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de rivaroxaban par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à

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

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

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

Relais de Rivaroxaban AB par les anticoagulants parentéraux
Arrêtez Rivaroxaban AB et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral à l'heure à laquelle la dose suivante de Rivaroxaban AB aurait dû être prise.

Populations particulières

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

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

- Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2).
- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à une dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2). Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère

(clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

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

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

Personnes âgées
Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

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

Sexe
Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Patients bénéficiant d'une cardioversion
Rivaroxaban AB peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transœsophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Rivaroxaban AB doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2). Avant la cardioversion et pour tous les patients, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Rivaroxaban AB comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion.

Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent
Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Rivaroxaban AB à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Rivaroxaban AB une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

Mode d'administration

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

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

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

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

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

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

Écrasement des comprimés
Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler les comprimés entiers, on utilisera Rivaroxaban AB sous forme de granulés pour suspension buvable.

Si la suspension buvable n'est pas immédiatement disponible, lorsque des doses de 15 mg ou de 20 mg de rivaroxaban sont prescrites, elles peuvent être préparées en écrasant le comprimé de 15 mg ou de 20 mg et en le mélangeant avec de l'eau ou de la compote de pomme juste avant l'utilisation et l'administration par voie orale.
Le comprimé écrasé peut également être administré par une sonde naso-gastrique ou une sonde gastrique (voir rubriques 5.2 et 6.6).

4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

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

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

rubrique 4.5).

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

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Risque hémorragique
Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par rivaroxaban doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Rivaroxaban doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Rivaroxaban AB 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 à long cours par rivaroxaban comparé au traitement par AVK. Ainsi outre une surveillance clinique adéquate, des tests du taux d'hémoglobine/une hématocrite réalisés en laboratoire pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, si la situation est jugée appropriée.

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

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

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

Insuffisance rénale
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être augmentées de manière significative (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut augmenter le risque de saignement. Rivaroxaban AB doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'utilisation de Rivaroxaban AB n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).
Chez les patients insuffisants rénaux recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Rivaroxaban AB doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

Le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire < 50 ml/min/1,73 m^2), car aucune donnée clinique n'est disponible.

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

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

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

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

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

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

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides
Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) incluant le rivaroxaban ne sont pas recommandés chez les patients présentant des antécédents de thrombose chez lesquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients positifs aux trois tests antiphospholipides

(anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux plus élevés de récidives d'événements thrombotiques que ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui ont subi une ICP avec mise en place d'un stent

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

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

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

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire

La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être accru par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 15 mg / 20 mg dans ces situations.

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

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

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

Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par rivaroxaban 15 mg/rivaroxaban 20 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, selon l'évaluation clinique du médecin. Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.

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

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

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

Informations concernant les excipients
Lactose
Rivaroxaban AB **contient du lactose**. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

La portée des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue. Les données d'interaction mentionnées ci-dessous ont été obtenues auprès d'adultes et les avertissements de la section 4.4 doivent être pris en compte pour la population pédiatrique.

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

Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur

moyenne de la C_{max} du rivaroxaban. L'interaction avec la clarithromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

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

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

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

Anticoagulants
Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effets supplémentaires sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.

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

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

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

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

saignements non majeurs cliniquement pertinents ont été observés dans tous les groupes de traitement.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

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

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

Allaitement
La sécurité et l'efficacité de Rivaroxaban AB n'ont pas été établies chez les mères allaitantes. Les

données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Rivaroxaban AB est contre- indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non prise de rivaroxaban.

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

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

Rivaroxaban AB exerce 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 vertiges (fréquence : fréquent) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

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

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

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

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

Prévention des événements athérothrombotiques à la suite d'un syndrome coronarien aigu (SCA)	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine	31 mois
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	18 244	5 mg coadministrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls	47 mois
	3 256**	5 mg coadministrés avec de l'AAS	42 mois

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

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

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

Indication	**Tout saignement**	**Anémie**
Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6,8 % des patients	5,9% des patients
Prévention des 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 récidives	23 % des patients	1,6 % des patients
Traitement des ETEV et prévention des récidives sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % des patients
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	28 pour 100 patient-années	2,5 pour 100 patient- années
Prévention des événements athérothrombotiques à la suite d'un SCA	22 pour 100 patient-années	1,4 pour 100 patient- années
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	6,7 pour 100 patient-années	0,15 pour 100 patient- années**
	8,38 pour 100 patient-années[#]	0,74 pour 100 patient- années*** [#]

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

*** Une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée
# Dans l'étude VOYAGER PAD

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

Les fréquences sont définies comme suit :
Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, <1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, <1/100)
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

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

Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie éosinophile	

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

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

A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de remplacement la 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 de la prévention des récidives

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

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

Description de certains effets indésirables

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de rivaroxaban peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge des saignements »). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par rivaroxaban comparé au traitement par AVK. Ainsi, outre une surveillance clinique adéquate, des tests de laboratoire visant à mesurer le taux d'hémoglobine/ hématocrite pourraient permettre de détecter des saignements occultes et d'évaluer la pertinence clinique de saignements manifestes. Le risque de saignements peut être accru chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

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

Population pédiatrique
Traitement de l'ETEV et prévention de la récidive de l'ETEV
L'évaluation de la sécurité chez les enfants et les adolescents est basée sur les données de sécurité de deux études de phase II et une étude de phase III ouvertes, contrôlées par traitement actif, menées chez des patients pédiatriques âgés de 0 à moins de 18 ans. Dans les différents groupes d'âge pédiatrique, les résultats en matière de sécurité étaient généralement similaires entre le rivaroxaban et le comparateur. Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez les 412 enfants et adolescents traités par le par le rivaroxaban était similaire à celui observé dans la population adulte, et cohérent dans les différents sous-groupes d'âge, bien que l'évaluation soit limitée par le faible nombre de patients.
Chez les patients pédiatriques, des céphalées (très fréquentes, 16,7 %), une fièvre (très fréquente, 11,7 %), une épistaxis (très fréquent, 11,2 %), des vomissements (très fréquent, 10,7 %), une tachycardie (fréquent, 1,5 %), ainsi qu'une augmentation de la bilirubine (peu fréquent, 0,7 %) et de l'hémoglobine (peu fréquent, 0,7 %) ont été signalés plus fréquemment que chez les adultes.
Conformément à la population adulte, la ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquente) des adolescentes après la ménarche. La thrombocytopénie, telle qu'elle a été observée après la mise sur le marché dans la population adulte, était fréquente dans la population adulte (4,6 %) dans les études cliniques pédiatriques. Les effets indésirables du médicament chez les patients pédiatriques étaient principalement d'une sévérité légère à modérée.

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

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 »). Il n'existe que des données limitées chez les enfants. À des doses suprathérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu. Cependant, chez l'enfant, il n'existe aucune donnée disponible à des doses suprathérapeutiques.

Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible pour les adultes, mais son utilisation n'est pas établie chez l'enfant (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha).

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

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Effets pharmacodynamiques
Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante avec une corrélation étroite avec la concentration plasmatique en rivaroxaban (r = 0,98), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonnée et validée uniquement pour les coumarines et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants.

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une TVP et d'une EP et pour la prévention des récidives, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 17 et 32 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour et entre 15 et 30 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour. Au nadir, les percentiles 5/95 étaient compris entre 14 et 24 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour (8 à 16 heures après la prise du comprimé) et entre 13 et 20 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (18 à 30 heures après la prise du comprimé).

Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant reçu du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) ont été compris entre 14 et 40 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 10 et 50 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités à 15 mg une fois par jour. Au nadir, (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 ont été compris entre 12 et 26 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 12 et 26 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités à 15 mg une fois par jour.

Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains (n = 22), a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entraîné une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).

Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose- dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Le TP (réactif de néoplastine), le TCA et le dosage de l'anti-Xa (avec un test quantitatif calibré)

présentent une étroite corrélation avec les concentrations plasmatiques chez les enfants. La corrélation entre l'anti-Xa et les concentrations plasmatiques est linéaire avec une pente proche de 1. Des divergences individuelles avec des valeurs d'anti-Xa plus élevées ou plus faibles par rapport aux concentrations plasmatiques correspondantes peuvent survenir. Il n'est pas nécessaire d'effectuer de surveillance de routine des paramètres de coagulation pendant le traitement clinique par le rivaroxaban. Toutefois, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations de rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs calibrés de détection du facteur Xa en mcg/L (voir tableau 13 dans la section 5.2 pour les fourchettes de concentrations plasmatiques de rivaroxaban observées chez les enfants). La limite inférieure des quantifications doit être prise en compte lorsque le test anti-Xa est utilisé pour quantifier les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les enfants. Aucun seuil d'efficacité ou de sécurité n'a été établi.

Efficacité et sécurité cliniques

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

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

Dans l'étude pivot ROCKET AF en double aveugle, 14 264 patients ont été assignés soit au rivaroxaban 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min), soit à la warfarine titrée jusqu'à un INR cible de 2,5 (marge thérapeutique comprise entre 2,0 et 3,0). La durée médiane du traitement était de 19 mois et la durée totale du traitement pouvait atteindre jusqu'à 41 mois. 34,9 % des patients étaient traités par de l'acide acétylsalicylique et 11,4 % par un antiarythmique de classe III, y compris l'amiodarone.

Le rivaroxaban s'est révélé non inférieur à la warfarine pour le critère d'évaluation composite principal, à savoir l'accident vasculaire cérébral et l'embolie systémique non liée au système nerveux central. Dans la population per protocole en cours de traitement, un accident vasculaire cérébral ou une embolie systémique sont survenus chez 188 patients sous rivaroxaban (1,71 % par an) et 241 sous warfarine (2,16 % par an) (HR 0,79 ; IC à 95 %, 0,66 - 0,96 ; P<0,001 pour la non-infériorité).

Parmi tous les patients randomisés analysés selon la méthode ITT, des événements primaires sont survenus chez 269 patients sous rivaroxaban (2,12 % par an) et 306 patients sous warfarine (2,42 % par an) (HR 0,88 ; IC à 95 %, 0,74 - 1,03 ; P<0,001 pour la non-infériorité ; P=0,117 pour la supériorité).

Les résultats des critères d'évaluation secondaires testés par ordre hiérarchique dans l'analyse ITT sont présentés dans le tableau 4.

Parmi les patients du groupe warfarine, les valeurs INR se situaient dans l'intervalle thérapeutique (2,0 à 3,0) en moyenne 55% du temps (médiane, 58% ; intervalle interquartile, 43 à 71). L'effet du rivaroxaban n'a pas différé selon le niveau du TTR du centre (temps dans l'intervalle cible du RIN de 2,0 à 3,0) dans les quartiles de taille égale (P = 0,74 pour l'interaction). Dans le quartile le plus élevé selon le centre, le rapport des risques (RR) entre le rivaroxaban et la warfarine était de 0,74 (IC à 95 %, 0,49 1,12).

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

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

Population de l'étude	**Analyses ITT de l'efficacité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire**

Dose de traitement	Rivaroxaban 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée) Taux d'événements (100 ptyr)	Warfarin titrée jusqu'à un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0) Taux d'événement (100 ptyr)	Rapport de risque (IC à 95%) Valeur p, test de supériorité
Accident vasculaire cérébral et embolie systémique non liée au SNC	269 (2.12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Accident vasculaire cérébral, embolie systémique non liée au SNC et décès d'origine vasculaire	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84-1.05) 0.265
Accident cérébral vasculaire, embolies systémiques hors SNC, décès d'origine vasculaire et infarctus du myocarde	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83-1.03) 0.158
AVC	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76-1.07) 0.221
Embolies systémiques hors SNC	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42-1.32) 0.308
Infarctus du myocarde	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0,72-1.16) 0,464

Tableau 5 : Résultats de sécurité de la phase III de l'étude ROCKET AF

Population de l'étude	Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire[a]		
Dose de traitement	Rivaroxaban 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée) Taux d'événements (100 pt-yr)	Warfarin titrée jusqu'à un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0) Taux d'événement (100 pt-yr)	Rapport de risque (IC à 95%) Valeur p
Événements	1 475	1 449	1,03 (0,96-1,11)

hémorragiques majeurs et non majeurs cliniquement pertinents	(14,91)	(14,52)	0,442
Événements hémorragiques majeurs	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Décès dû à une hémorragie*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Hémorragie d'un organe vital*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Hémorragie intracrânienne*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Chute d'hémoglobine*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Transfusion de 2 unités ou plus de concentré de globules rouges ou de sang total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Événements hémorragiques non majeurs cliniquement pertinents	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Mortalité toutes causes confondues	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Population de sécurité, sous traitement
* Nominalement significatif

Outre la phase III de l'étude ROCKET AF, une étude de cohorte prospective, à un seul bras, post-autorisation, non interventionnelle et ouverte (XANTUS) a été menée avec une évaluation centrale des résultats, incluant les événements thromboemboliques et les hémorragies majeures. 6 704 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ont été recrutés pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques ne touchant pas le système nerveux central (SNC) dans la pratique clinique. Le score CHADS2 moyen était de 1,9 et les scores HAS-BLED étaient de 2,0 dans l'étude XANTUS, contre un score CHADS2 moyen et un score HAS-BLED moyen de 3,5 et 2,8 dans l'étude ROCKET AF, respectivement. Des hémorragies majeures sont survenues dans 2,1 cas pour 100 années-patients. Une hémorragie fatale a été rapportée dans 0,2 cas pour 100 années-patients et une hémorragie intracrânienne dans 0,4 cas pour 100 années-patients. Un accident vasculaire cérébral ou une embolie systémique non liée au système nerveux central ont été enregistrés dans 0,8 cas pour 100 années-patients.

Ces observations en pratique clinique sont consistentes avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

Dans une étude non interventionnelle post-autorisation, le rivaroxaban a été prescrit à plus de 162 000 patients de quatre pays pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies

systémiques chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire non valvulaire. Le taux d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques était de 0,70 (IC à 95 % : 0,44 - 1,13) pour 100 années-patients. Les saignements entraînant une hospitalisation se sont produits à des taux d'événements pour 100 années-patients de 0,43 (IC à 95 % 0,31 - 0,59) pour les saignements intracrâniens, 1,04 (IC à 95 % 0,65 - 1,66) pour les saignements gastro-intestinaux, 0,41 (IC à 95 % 0,31 - 0,53) pour les saignements urogénitaux et 0,40 (IC à 95 % 0,25 - 0,65) pour les autres saignements.

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

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

Le groupe 1 a reçu 15 mg de rivaroxaban une fois par jour (10 mg une fois par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min) plus un inhibiteur de P2Y12. Le groupe 2 a reçu 2,5 mg de rivaroxaban deux fois par jour plus une DAPT (double thérapie antiplaquettaire, c'est-à-dire 75 mg de clopidogrel [ou un autre inhibiteur de P2Y12] plus une faible dose d'acide acétylsalicylique [ASA]) pendant 1, 6 ou 12 mois, suivie de 15 mg de rivaroxaban (ou 10 mg pour les sujets dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min) une fois par jour et d'une faible dose d'ASA. Le groupe 3 a reçu des AVK à dose ajustée et une DAPT pendant 1, 6 ou 12 mois, suivis d'AVK à dose ajustée et d'AAS à faible dose.
Le principal critère d'évaluation de la sécurité, à savoir les événements hémorragiques cliniquement significatifs, a été observé chez 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) et 167 (24,0 %) sujets des groupes 1, 2 et 3, respectivement (HR 0,59 ; IC à 95 % 0,47 - 0,76 ; $p < 0,001$, et HR 0,63 ; IC à 95 % 0,50 - 0,80 ; $p < 0,001$, respectivement). Le critère d'évaluation secondaire (composite d'événements cardiovasculaires - décès, infarctus ou accident vasculaire cérébral) a été observé chez 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) et 36 (5,2 %) sujets dans le groupe 1, le groupe 2 et le groupe 3, respectivement. Chacun des schémas de rivaroxaban a montré une réduction significative des événements hémorragiques cliniquement significatifs par rapport au schéma AVK chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ayant subi une ICP avec mise en place d'un stent.

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

Traitement des TVP, des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP
Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban dans le

traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récidives.

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

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

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

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

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

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

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

Dans l'étude Einstein DVT (voir tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ($p < 0,0001$ [test de non-

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

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

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

Population de l'étude	**3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique**	
Posologie et durée du traitement	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 1 731**	**Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 1 718**
Récidive d'ETEV* symptomatique	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1%)	0
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0.8%)	20 (1.2%)

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

Dans l'étude Einstein PE (voir le tableau 7), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité (p = 0,0026 (test de non-infériorité) ; HR : 1,123 [0,749 - 1,684]. Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,849 (IC à 95% :

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

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

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

Population de l'étude	**4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aiguë symptomatique**	
Posologie et durée du traitement	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 ou 12 mois N = 2 419**	**Énoxaparine/AVK[b)] 3, 6 ou 12 mois N = 2 413**
Récidive d'ETEV* symptomatique	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	23 (1%)	20 (0,8%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP et TVP symptomatiques	0	2 (< 0,1%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Événements hémorragiques majeurs	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

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

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

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

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

Population de l'étude	**8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique**	
Posologie et durée du traitement	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 ou 12 mois** **N = 4 150**	**Énoxaparine/AVK[b)]** **3, 6 ou 12 mois** **N = 4 131**
Récidive d'ETEV* symptomatique	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	43 (1%)	38 (0,9%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP et TVP symptomatiques	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Événements hémorragiques majeurs	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

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

* $p < 0,0001$ (non-infériorité avec un 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 9), le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour les critères principaux et secondaires d'efficacité. Concernant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs), une incidence numériquement plus élevée non significative a été observée chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour en comparaison au placebo. Concernant le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents), les taux ont été plus élevés chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour que chez les patients sous placebo.

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

Population de l'étude	**1 197 patients, poursuite du traitement et prévention des récidives d'évènements thromboemboliques veineux**	
Posologie et durée du traitement	**Rivaroxaban[a)]** **6 ou 12 mois** **N = 602**	**Placebo** **6 ou 12 mois** **N = 594**
Récidive d'ETEV* symptomatique	8 (1,3%)	42 (7,1%)

Récidive sous forme d'EP symptomatique	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Récidive de TVP symptomatique	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Événements hémorragiques majeurs	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	32 (5,4%)	7 (1,2%)

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

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

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

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

Population de l'étude	**3 396 patients, poursuite de la prévention des récidives d'événements thromboemboliques veineux**		
Posologie	**Rivaroxaban 20 mg une fois par jour N = 1 107**	**Rivaroxaban 10 mg une fois par jour N = 1 127**	**AAS 100 mg une fois par jour N = 1 131**
Durée médiane du traitement [intervalle interquartile]	349 [189-362] jours	353 [190-362] jours	350 [186-362] jours
Récidive d'ETEV symptomatique	17 (1,5%)*****	13 (1,2%)******	50 (4,4%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)

Récidive d'ETEV symptomatique, IDM, AVC ou embolie systémique hors SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Événements hémorragiques majeurs	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Récidive d'ETEV symptomatique ou saignement majeur (bénéfice clinique net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

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

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

Dans une étude non interventionnelle post-autorisation, le rivaroxaban a été prescrit à plus de 40 000 patients sans antécédents de cancer dans quatre pays pour le traitement ou la prévention de la TVP et de l'EP. Les taux d'événements pour 100 patients-années pour la TEV symptomatique/cliniquement apparente/les événements thromboemboliques entraînant une hospitalisation variaient de 0,64 (IC 95 % 0,40 - 0,97) au Royaume-Uni à 2,30 (IC 95 % 2,11 - 2,51) pour l'Allemagne. Les saignements entraînant une hospitalisation se sont produits à des taux d'événements pour 100 patients-années de 0,31 (IC à 95 % 0,23 - 0,42) pour les saignements intracrâniens, 0,89 (IC à 95 % 0,67 - 1,17) pour les saignements gastro-intestinaux, 0,44 (IC à 95 % 0,26 - 0,74) pour les saignements urogénitaux et 0,41 (IC à 95 % 0,31 - 0,54) pour les autres saignements.

Population pédiatrique
Traitement de la ETEV et prévention de la récidive de la ETEV chez les patients pédiatriques
Un total de 727 enfants présentant des ETEV aigus confirmés, parmi lesquels 528 avaient reçu du rivaroxaban, ont été étudiés dans 6 études pédiatriques multicentriques ouvertes. Une administration ajustée selon le poids à des patients âgés de 0 à moins de 18 ans a entraîné une exposition au rivaroxaban similaire à celle observée chez les adultes atteints de TVP traités par du rivaroxaban 20 mg

une fois par jour, comme le confirme l'étude de phase III (voir rubrique 5.2).

L'étude de phase III EINSTEIN Junior était une étude clinique multicentrique randomisée, contrôlée activement et ouverte, menée auprès de 500 patients pédiatriques (âgés de la naissance à moins de 18 ans) souffrant d'une ETEV aiguë confirmée. Il y avait 276 enfants âgés de 12 à < 18 ans, 101 enfants âgés de 6 à < 12 ans, 69 enfants âgés de 2 à < 6 ans et 54 enfants âgés de < 2 ans.

La ETEV index a été classée comme ETEV liée à un cathéter veineux central (ETEV-CVC ; 90/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 37/165 patients dans le groupe comparateur), thrombose de la veine cérébrale et du sinus (CVST ; 74/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 43/165 patients dans le groupe comparateur), et toutes les autres thromboses, y compris la TVP et l'EP (ETEV non CVC ; 171/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 854/165 patients dans le groupe de comparaison). La présentation la plus fréquente de la thrombose de l'index chez les enfants âgés de 12 à < 18 ans était une ETEV non CVC chez 211 d'entre eux (76,4 %) ; chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans chez et les enfants 2 à < 6 ans, il s'agissait d'une TVC chez 48 (47,5 %) et 35 (50,7 %) d'entre eux, respectivement. Chez les enfants âgés de moins de 2 ans, la ETEV-CVC a été observée chez 37 d'entre eux (68,5 %). Aucun enfant âgé de moins de 6 mois n'a présenté de TVC dans le groupe rivaroxaban. 22 des patients atteints de TVC avaient une infection du SNC (13 patients dans le groupe rivaroxaban et 9 patients dans le groupe de comparaison).

La ETEV a été provoquée par des facteurs de risque persistants, transitoires ou à la fois persistants et transitoires chez 438 (87,6 %) enfants.

Les patients ont reçu un traitement initial avec des doses thérapeutiques d'HNF, d'HBPM ou de fondaparinux pendant au moins 5 jours, et ont été randomisés 2 :1 pour recevoir soit des doses de rivaroxaban ajustées au poids corporel, soit le groupe de comparaison (héparines, AVK) et ce, pendant une période de traitement de l'étude principale de 3 mois (1 mois pour les enfants de moins de 2 ans ayant subi une EETEV CVC). À la fin de la période de traitement de l'étude principale, le test d'imagerie diagnostique, obtenu au départ, a été répété, si cela était cliniquement possible. Le traitement de l'étude pouvait être arrêté à ce stade ou, à la discrétion de l'investigateur, poursuivi jusqu'à 12 mois (jusqu'à 3 mois pour les enfants de moins de 2 ans souffrant de ETEV CVC) au total.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la récidive symptomatique de la ETEV. Le principal critère d'évaluation de la sécurité était l'ensemble des hémorragies majeures et des hémorragies non majeures cliniquement pertinentes (CRNMB). Tous les résultats d'efficacité et de sécurité ont été évalués de manière centralisée par un comité indépendant qui n'a pas été informé de l'attribution des traitements. Les résultats d'efficacité et de sécurité sont présentés dans les tableaux 11 et 12 ci-dessous.

Des ETEV récurrentes sont survenues dans le groupe rivaroxaban chez 4 des 335 patients et dans le groupe comparateur chez 5 des 165 patients. L'association hémorragie majeure et CRNMB a été rapportée chez 10 des 329 patients (3 %) traités par rivaroxaban et chez 3 des 162 patients (1,9 %) traités par le comparateur. Le bénéfice clinique net (ETEV récurrente symptomatique plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté dans le groupe rivaroxaban chez 4 des 335 patients et dans le groupe comparateur, chez 7 patients sur 165. La normalisation de la thrombus lors d'une nouvelle imagerie a été observée chez 128 des 335 patients traités par rivaroxaban et chez 43 des 165 patients du groupe de comparaison. Ces résultats étaient généralement similaires dans les différentes tranches d'âge. On a dénombré 119 (36,2 %) enfants présentant un saignement survenu en cours de traitement dans le groupe rivaroxaban et 45 (27,8 %) enfants dans le groupe de comparaison.

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

Événement	Rivaroxaban N = 335*	Comparateur N = 165*

TEV récurrente (résultat primaire d'efficacité)	4 (1,2%, 95% IC 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% IC 1,2% - 6,6%)
Composite : MTEV récurrente symptomatique + détérioriation asymptomatique lors d'une nouvelle imagerie	5 (1,5%, 95% IC 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% IC 1,6% – 7,6%)
Composite : MTEV récurrente symptomatique + détérioration asymptomatique + pas de changement à l'imagerie répétée	21 (6,3%, 95% IC 4,0%-9,2)	19 (11,5%, 95% IC 7,3% – 17,4%)
Normalisation lors d'une nouvelle imagerie	128 (38,2 %, 95 % IC 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % IC 19,8 % - 33,0 %)
Composite : MTEV récurrente symptomatique + hémorragie majeure (bénéfice clinique net)	4 (1,2 %, 95 % IC 0,4 % - 3,0%)	7 (4,2 %, 95 % IC 2,0% - 8,4%)
Embolie pulmonaire fatale ou non fatale	1 (0,3 %, 95 % IC 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % IC 0,0 % – 3,1 %)

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

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

	Rivaroxaban N = 329*	**Comparator N = 162***
Composite : Hémorragie majeure + CRNMB (principal critère d'évaluation de la sécurité)	10 (3,0 %, 95 % IC 1,6% - 5,5%)	3 (1,9 %, 95 % IC 0,5% - 5,3%)
Hémorragie majeure	0 (0,0 %, 95 % IC 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % IC 0,2 % - 4,3 %)

Toute hémorragie survenant sous l'effet du traitement	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

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

Le profil d'efficacité et de sécurité du rivaroxaban était largement similaire dans la population pédiatrique souffrant de ETEV et dans la population adulte souffrant de TVP ou d'EP, mais la proportion de sujets présentant un saignement était plus élevée dans la population pédiatrique souffrant de ETEV que dans la population adulte souffrant de TVP ou d'EP.

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides triple positif à haut risque
Dans le cadre d'une étude multicentrique randomisée ouverte, parrainée par des chercheurs et comportant une évaluation 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 anticardiolipines et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements thromboemboliques survenus chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg [15 mg pour les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min] et 61, de la warfarine (INR 2.0- 3.0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés sous rivaroxaban (4 accidents ischémiques cérébraux et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés sous warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté des saignements majeurs.

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats des études portant sur le rivaroxaban dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique en ce qui concerne la prévention des événements thromboemboliques (voir la section 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Les informations suivantes sont basées sur les données obtenues chez les adultes.
Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique
Les enfants ont reçu le rivaroxaban sous forme de comprimé ou de suspension orale pendant ou juste après l'alimentation ou la prise de nourriture et avec une portion typique de liquide afin de garantir un dosage fiable chez les enfants. Comme chez les adultes, le rivaroxaban est facilement absorbé après administration orale sous forme de comprimés ou de granulés pour suspension orale chez les enfants. Aucune différence n'a été observée dans le taux d'absorption ni dans l'étendue de l'absorption entre le comprimé et les granulés pour suspension orale. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible après administration intraveineuse à des enfants, de sorte que la biodisponibilité absolue du rivaroxaban chez les enfants n'est pas connue. Une diminution de la biodisponibilité relative pour des doses croissantes (en mg/kg de poids corporel) a été constatée, ce qui suggère des limitations de l'absorption pour des doses plus élevées, même lorsqu'elles sont prises avec de la nourriture. Les comprimés de 15 mg/20 mg de rivaroxaban doivent être pris pendant l'alimentation ou avec de la nourriture (voir section 4.2).

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

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

Biotransformation et élimination
Chez l'adulte, environ 2/3 de la dose de rivaroxaban administrée subissent une dégradation métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le dernier tiers de la dose administrée subit une excrétion rénale directe sous forme de substance active inchangée dans l'urine, principalement par sécrétion rénale active.

La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des

liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études in vitro, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine P) et BCRP (breast cancer resistance protein, protéine de résistance au cancer du sein).

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

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

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

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

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

Différences interethniques
Chez les adultes, aucune différence interethnique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois en ce qui concerne la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du rivaroxaban.
Une analyse exploratoire n'a pas révélé de différences interethniques pertinentes dans l'exposition au rivaroxaban chez les enfants japonais, chinois ou asiatiques en dehors du Japon et de la Chine par rapport à l'ensemble de la population pédiatrique respective.

Insuffisance hépatique
Chez les patients adultes cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh),

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

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

Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique associée à une coagulopathie présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3). Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

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

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

Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min. Le rivaroxaban doit être utilisé avec précaution chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min (voir section 4.4). Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants âgés de 1 an ou plus présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire < 50 ml/min/1,73 m^2).

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

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

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

Intervalles de temps								
1x/j.	**N**	**12 à < 18 ans**	**N**	**6 à < 12 ans**				
2,5-4 h post	171	241,5 (105-484)	24	229.7 (91,5-777)				
20-24 h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
2x/j.	**N**	**6 à < 12 ans**	**N**	**2 à < 6 ans**	**N**	**6 mois à < 2 ans**		
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
3x/j.	**N**	**2 à < 6 ans**	**N**	**0 à < 2 ans**	**N**	**6 mois à < 2 ans**	**N**	**0 à < 6 mois**
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

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

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique
La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique de rivaroxaban et plusieurs paramètres PD (inhibition du facteur Xa, TP, aPTT, Heptest) a été évaluée après l'administration d'une large gamme de doses (5-30 mg deux fois par jour). La relation entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été le mieux décrite par un modèle E_{max}. Pour la PT, le modèle de l'interception linéaire a généralement mieux décrit les données. Selon les différents réactifs de PT utilisés, la pente différait considérablement. Lors de l'utilisation du PT à la néoplastine, le PT de base était d'environ 13 s et la pente était d'environ 3 à 4 s/(100 mcg/l). Les résultats des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des phases II et III étaient cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

pertinents.

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline (Grade-101 et Grade-102)
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Hypromellose 2910 (3 cPs)
Laurylsulfate de sodium
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
Alcool polyvinylique
Macrogol 3350
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

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

Les comprimés pelliculés Rivaroxaban AB sont emballés dans des plaquettes en PVC/PVdC-aluminium transparent et dans des récipients en PEHD blanc opaque avec fermeture en polypropylène contenant du gel de silice utilisé en tant que dessiccateur.

Plaquettes : 5, 10, 14, 15, 28, 30, 42, 56, 60, 90, 98, 100, 168, 196 et 200 comprimés pelliculés

Récipients en PEHD : 30, 100, 250 et 500 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aurobindo S.A.,
Av. E. Demunter 5 box 8,
1090 Bruxelles

8 NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rivaroxaban AB 15 mg (plaquette) : BE662470
Rivaroxaban AB 15 mg (récipient) : BE662471
Rivaroxaban AB 20 mg (plaquette) : BE662472
Rivaroxaban AB 20 mg (récipient) : BE662473

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

Date de première autorisation : 16/04/2024
Date de renouvellement de l'autorisation : XX/XX/XXXX

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 01/2024
Date d'approbation : 04/2024