MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrXARELTO®

Comprimés de rivaroxaban

Comprimés à 2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, prise orale

Granules de rivaroxaban pour suspension buvable

Granules pour suspension buvable, 1 mg/mL après reconstitution, prise orale

Anticoagulant

(classification ATC : B01AF01)

Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6

http://www.bayer.ca

Date de l'autorisation initiale :
15 septembre 2008

Date de révision :
27 mars 2024

Numéro de contrôle : 280484

© 2024, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution	04/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants	03/2024

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2
TABLE DES MATIÈRES 2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4
1 INDICATIONS 4
1.1 Pédiatrie 5
1.2 Gériatrie 5
2 CONTRE-INDICATIONS 5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6
4.1 Considérations posologiques 6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 7
4.3 Reconstitution 14
4.4 Administration 14
4.5 Dose oubliée 16
5 SURDOSAGE 16
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 18
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 19
7.1 Populations particulières 26
7.1.1 Femmes enceintes 26
7.1.2 Femmes qui allaitent 27
7.1.3 Enfants et adolescents 27
7.1.4 Personnes âgées 27
8 EFFETS INDÉSIRABLES 27
8.1 Aperçu des effets indésirables 27
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 34
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 40
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 40
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 44
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 44
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 45
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 45
9.4 Interactions médicament-médicament 45
9.5 Interactions médicament-aliment 49
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 49
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 50
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 50
10.1 Mode d'action 50

10.2 Pharmacodynamie 50
10.3 Pharmacocinétique 54
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 63
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 63
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 64
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 64
14 ÉTUDES CLINIQUES 65
14.1 Études cliniques par indication 65
15 MICROBIOLOGIE 105
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 105
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 107
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 121

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Le comprimé pelliculé XARELTO® (rivaroxaban à 10 mg, 15 mg et 20 mg) est indiqué pour :

- la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients qui ont subi une arthroplastie totale élective de la hanche (ATH) ou du genou (ATG)
- le traitement de la thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes
- la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire à qui un traitement anticoagulant convient.

Le comprimé pelliculé XARELTO® (rivaroxaban à 2,5 mg) est indiqué, en association à 75 à 100 mg d'acide acétylsalicylique (AAS), pour :

- la prévention de l'accident vasculaire cérébral, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et la prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans maladie artérielle périphérique (MAP).
- la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'événements indésirables majeurs touchant un membre (ÉIMM) ou d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires indésirables majeurs (ÉCCIM).

Les granules XARELTO® (rivaroxaban) pour suspension buvable (1 mg/mL) sont indiqués pour :

- le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la TEV récurrente chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons, les tout-petits, les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) après un traitement anticoagulant initial d'au moins cinq jours administré par voie parentérale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le comprimé pelliculé XARELTO® (rivaroxaban à 15 mg) est indiqué pour :

- le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la TEV récurrente chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) de 30 à 50 kg après un traitement anticoagulant initial d'au moins cinq jours administré par voie parentérale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le comprimé pelliculé XARELTO® (rivaroxaban à 20 mg) est indiqué pour :

- le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la TEV récurrente chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) de plus de 50 kg après un traitement anticoagulant initial d'au moins cinq jours administré par voie parentérale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Embolie pulmonaire aiguë chez les patients hémodynamiquement instables ou qui doivent subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

Pour le traitement de la TEV, XARELTO **n'est pas** recommandé comme solution de rechange à l'héparine non fractionnée chez les patients qui présentent une embolie pulmonaire qui sont hémodynamiquement instables ou qui pourraient subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, car l'innocuité et l'efficacité de XARELTO n'ont pas été démontrées chez ces patients (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Chez les sujets de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité de XARELTO n'ont pas été établies pour des indications autres que le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la TEV récurrente. XARELTO n'est donc pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans en dehors du traitement de la TEV et de la prévention de la TEV récurrente.

L'innocuité et l'efficacité des comprimés pelliculés XARELTO à 2,5 mg et 10 mg n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans; les comprimés pelliculés XARELTO à 2,5 mg et 10 mg ne sont donc pas recommandés chez eux (voir 7.1.3 Enfants et adolescents).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (< 65 ans) : Les études cliniques ont porté sur des sujets de plus de 65 ans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – 7.1.4 Personnes âgées et Insuffisance rénale, et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insuffisance rénale et Personnes âgées (> 65 ans)).

On dispose de données sur l'innocuité et l'efficacité (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Hémorragie active cliniquement significative, dont hémorragie digestive
- Lésions ou troubles associés à une élévation du risque d'hémorragie cliniquement significative, p. ex. infarctus cérébral (hémorragique ou ischémique) récent, hémorragie récente d'un ulcère gastroduodénal évolutif et altération spontanée ou acquise de l'hémostase
- Traitement **par voie générale** concomitant par un puissant inhibiteur **tant** de l'isoenzyme CYP 3A4 **que** de la glycoprotéine P (gp-P), tel que le cobicistat, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le ritonavir (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses)
- Traitement concomitant par tout autre anticoagulant, dont les suivants :
    - héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses nécessaires pour assurer la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central
    - héparines de faible poids moléculaire (HFPM), telles que l'énoxaparine et la daltéparine
    - dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux, et
    - anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran, l'apixaban et l'édoxaban, sauf quand on passe d'un autre médicament à XARELTO ou de XARELTO à un autre médicament
- Hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance hépatique)
- Grossesse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – 7.1.1 Femmes enceintes)
- Allaitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – 7.1.2 Femmes qui allaitent)
- Hypersensibilité à XARELTO (rivaroxaban) ou à l'un des ingrédients du médicament (voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Comme c'est le cas de tout nouvel anticoagulant oral (NACO) qui ne fait pas partie de la famille des antagonistes de la vitamine K, il faut s'assurer que le patient comprenne l'importance de prendre un NACO selon les directives et qu'il soit prêt à les accepter avant d'entreprendre un traitement par XARELTO (rivaroxaban).

On doit estimer la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) chez tous les patients avant d'amorcer le traitement par XARELTO (rivaroxaban) et, en cas de nécessité clinique, surveiller la fonction rénale pendant le traitement par XARELTO. On doit évaluer la fonction rénale par la mesure de la Cl_{cr} estimée au moins une fois par année, surtout dans les situations où on pourrait s'attendre à ce que la fonction rénale soit altérée, par exemple en cas d'infarctus aigu du myocarde, d'insuffisance cardiaque décompensée aiguë, d'augmentation de la dose d'un diurétique, de déshydratation et d'hypovolémie. Une détérioration cliniquement significative de la fonction rénale peut exiger une modification de la posologie ou l'abandon du traitement par XARELTO (voir Insuffisance rénale, ci-dessous).

On peut estimer la filtration glomérulaire en calculant la clairance de la créatinine au moyen de la formule de Cockcroft-Gault, comme suit :

Cl_{cr} (mL/min) =

Hommes : $\frac{(140 - \text{âge) (années)} \times \text{poids (kg)} \times 1{,}23}{\text{créatinine sérique (µmol/L)}}$ ou $\frac{(140 - \text{âge) (années)} \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 mL)}}$

Femmes : $\frac{(140 - \text{âge) (années)} \times \text{poids (kg)} \times 1{,}04}{\text{créatinine sérique (µmol/L)}}$ ou $\frac{(140 - \text{âge) (années)} \times \text{poids (kg)} \times 0{,}85}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 mL)}}$

Passage d'un anticoagulant administré par voie parentérale à XARELTO

Le traitement par XARELTO peut être amorcé une fois qu'on a mis fin à la perfusion intraveineuse d'une dose complète d'héparine ou de zéro à deux heures avant la prochaine injection par voie sous-cutanée prévue d'une dose complète d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) ou de fondaparinux. Chez les patients qui reçoivent de l'héparine, de l'HFPM ou du fondaparinux à titre prophylactique, le traitement par XARELTO peut être amorcé à compter de six heures après la dose prophylactique.

Passage de XARELTO à un anticoagulant administré par voie parentérale

Abandonner le traitement par XARELTO et administrer la première dose de l'anticoagulant par voie parentérale au moment où le patient aurait dû prendre la dose suivante de XARELTO.

Passage d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) à XARELTO

Pour passer d'un AVK à XARELTO, cesser d'administrer l'AVK et mesurer l'INR. Si l'INR est de 2,5 ou moins, amorcer le traitement par XARELTO à la dose habituelle. Si l'INR est supérieur à 2,5, attendre qu'il soit de 2,5 ou moins avant d'amorcer le traitement par XARELTO (voir Mesure de l'INR pour la surveillance de l'activité d'un AVK pendant un traitement concomitant par XARELTO).

Passage de XARELTO à un AVK

Comme avec tous les anticoagulants à courte durée d'action, il y a un risque que l'activité anticoagulante soit insuffisante quand on passe de XARELTO à un AVK. Il est important que l'activité anticoagulante soit convenable quand on fait passer un patient d'un anticoagulant à un autre.

Il faut administrer XARELTO avec l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit de 2,0 ou plus. Pendant les deux premiers jours de la période de conversion, on peut administrer l'AVK à la dose initiale habituelle sans mesurer de l'INR (voir Mesure de l'INR pour la surveillance de l'activité d'un AVK pendant un traitement concomitant par XARELTO). Les enfants qui passent de XARELTO à un AVK doivent poursuivre le traitement par XARELTO pendant 48 heures après avoir reçu la première dose de l'AVK. Par la suite, pendant le traitement concomitant, il faut déterminer l'INR de façon appropriée, juste avant la dose suivante de XARELTO. Le traitement par XARELTO peut être abandonné une fois que l'INR est de plus de 2,0. L'INR peut être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose de XARELTO et il devrait être un reflet fidèle de l'activité anticoagulante de l'AVK.

Mesure de l'INR pour la surveillance de l'activité d'un AVK pendant un traitement concomitant par XARELTO

En général, après le début du traitement par un AVK, l'activité anticoagulante n'est pas manifeste avant au moins deux jours, et l'effet thérapeutique n'est maximal qu'après cinq à sept jours. Par conséquent, il est rarement nécessaire de mesurer l'INR au cours des deux premiers jours après le début du traitement par un AVK. De la même façon, l'INR demeure élevé pendant quelques jours après la fin du traitement par un AVK.

Bien que le traitement par XARELTO produise une augmentation de l'INR, selon le moment de la mesure (voir 10.2 Pharmacodynamie), l'INR ne convient pas pour l'évaluation de l'activité anticoagulante de XARELTO. L'INR est étalonné et validé uniquement pour les AVK et ne peut être utilisé pour les autres anticoagulants, y compris XARELTO.

Quand on fait passer un patient de XARELTO à un AVK, l'INR ne doit être utilisé que pour évaluer l'effet anticoagulant de l'AVK, et non celui de XARELTO. Par conséquent, pendant le traitement concomitant par XARELTO et un AVK, si l'INR doit être mesuré, il faut le faire au moins 24 heures après la prise de la dernière dose XARELTO et juste avant la prochaine dose de XARELTO, car à ce moment, la concentration de XARELTO dans le sang est trop faible pour avoir un effet cliniquement significatif sur l'INR. Si l'INR est mesuré plus tôt que juste avant la prochaine dose de XARELTO, l'INR ne témoignera pas seulement de l'effet anticoagulant de l'AVK, car la prise de XARELTO peut aussi fausser les résultats de la mesure de l'INR (voir 10.2 Pharmacodynamie).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG

La dose recommandée est d'un comprimé à 10 mg 1 f.p.j. Le comprimé XARELTO à 10 mg peut être pris avec des aliments ou non. Le premier comprimé doit être pris de six à dix heures après la chirurgie, à condition que l'hémostase ait été établie. Si l'hémostase n'est pas établie, le traitement doit être retardé.

La durée du traitement dépend du type de chirurgie.

- Après une ATH élective, les patients doivent être traités par XARELTO pendant 35 jours.
- Après une ATG élective, les patients doivent être traités par XARELTO pendant 14 jours.

Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes

XARELTO N'EST PAS recommandé comme solution de rechange à l'héparine non fractionnée chez les patients qui présentent une embolie pulmonaire aiguë qui sont hémodynamiquement instables ou qui pourraient subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, car l'innocuité et l'efficacité de XARELTO n'ont pas été démontrées chez ces patients (voir 1 INDICATIONS).

La dose recommandée pour le traitement initial de la TVP ou de l'EP aiguë est d'un comprimé à 15 mg deux fois par jour (un comprimé le matin et un comprimé le soir) pendant les trois premières semaines, puis d'un comprimé à 20 mg 1 f.p.j. pour la poursuite du traitement et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes.

Il faut envisager un traitement de courte durée (au moins trois mois) chez les patients qui présentent une TVP ou une EP provoquée par d'importants facteurs de risque transitoires (p. ex. chirurgie lourde ou traumatisme récent). La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation minutieuse de ses avantages compte tenu des risques d'hémorragie.

Après au moins six mois de traitement de la TVP ou de l'EP, la dose recommandée pour la prévention de la TVP ou de l'EP récurrente est de 20 ou 10 mg 1 f.p.j., selon une évaluation individuelle du risque de récurrence de la TVP ou de l'EP et du risque d'hémorragie. Par exemple, quand on considère que le risque de TVP ou d'EP récurrente est élevé, comme chez les patients qui présentent des maladies concomitantes compliquées et sont très exposés à la TEV récurrente, il faut envisager une dose de 20 mg.

Il faut envisager un traitement de plus longue durée en cas de TVP ou d'EP provoquée par des facteurs de risque permanents, de TVP ou d'EP non provoquée ou d'antécédents de TVP ou d'EP récurrente.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 30 mg au cours des trois premières semaines de traitement et de 20 mg par la suite.

Les comprimés XARELTO à 15 et 20 mg doivent être pris avec des aliments. Le comprimé XARELTO à 10 mg peut être pris avec des aliments ou non.

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons, les tout-petits, les enfants et les adolescents (moins de 18 ans)

Les enfants peuvent prendre XARELTO sous forme de comprimé ou de granules pour suspension buvable.

Choix de la dose et de la préparation

Chez les enfants qui pèsent au moins 30 kg, on peut administrer le comprimé XARELTO à 15 ou 20 mg ou la suspension buvable XARELTO une fois par jour. La dose est déterminée selon le poids corporel.

Chez les enfants qui pèsent entre 2,6 kg et moins de 30 kg, seule la suspension buvable convient. La dose et la fréquence d'administration sont déterminées selon le poids corporel.

Mise en route du traitement par XARELTO chez les enfants de six mois à moins de 18 ans

Chez les enfants de six mois à moins de 18 ans, le traitement par XARELTO doit être mis en route après au moins cinq jours d'un traitement anticoagulant par une héparine administrée par voie parentérale. La dose de la préparation de XARELTO qui convient le mieux est déterminée selon le poids corporel (voir Tableau 1).

Mise en route du traitement par XARELTO chez les nouveau-nés nés à terme et les enfants de moins de six mois

Chez les nouveau-nés nés à terme et les enfants de moins de six mois qui sont nés après au moins 37 semaines de gestation, pèsent au moins 2,6 kg et ont été nourris par voie orale pendant au moins dix jours, le traitement par XARELTO doit être mis en route après au moins cinq jours d'un traitement anticoagulant par une héparine administrée par voie parentérale (voir 7.1.3 Enfants). La dose de la suspension buvable XARELTO est déterminée selon le poids corporel (voir Tableau 1).

Tableau 1 – Posologie de XARELTO ajustée selon le poids corporel chez les enfants de 0 à moins de 18 ans (en millilitres pour la suspension et milligrammes pour les comprimés)

Forme pharmaceutique	Poids corporel (kg)		Posologie (mg) (1 mg = 1 mL)			Dose quotidienne totale (mg) (1 mg = 1 mL)	Volume de la seringue orale bleue
	Min.	Max.	1 fois par jour	2 fois par jour	3 fois par jour		
Suspension buvable	2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 mL
	3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 mL
	4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 mL
	5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 mL
	7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 mL
	8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 mL
	9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 mL
	10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 mL
	12	< 30		5 mg		10 mg	5 mL ou 10 mL
Comprimés ou suspension buvable	30	< 50	15 mg			15 mg	10 mL
	≥ 50		20 mg			20 mg	10 mL

Il faut surveiller le poids de l'enfant et contrôler régulièrement la dose, surtout chez les enfants pesant moins de 12 kg, car la dose doit demeurer thérapeutique.

Durée du traitement

Le traitement par XARELTO doit durer au moins trois mois chez tous les enfants, sauf ceux de moins de deux ans qui présentent une thrombose liée à un cathéter. La durée du traitement peut être de jusqu'à douze mois en cas de nécessité clinique. Après trois mois, on doit chez tous les enfants évaluer le rapport avantages-risques de la poursuite du traitement en tenant compte du risque de thrombose récurrente par rapport au risque potentiel d'hémorragie.

Le traitement par XARELTO doit durer au moins un mois chez les enfants de moins de deux ans qui présentent une thrombose liée à un cathéter. La durée du traitement peut être de jusqu'à trois mois en cas de nécessité clinique. Après un mois, on doit chez tous les enfants évaluer le rapport avantages-risques de la poursuite du traitement en tenant compte du risque de thrombose récurrente par rapport au risque potentiel d'hémorragie.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire

La dose recommandée est d'un comprimé XARELTO à 20 mg 1 f.p.j., avec des aliments (voir 10.3 Pharmacocinétique – Absorption).

En présence d'une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min), la dose recommandée est de 15 mg 1 f.p.j., avec des aliments (voir Insuffisance rénale, ci-dessous).

La dose quotidienne maximale recommandée est de 20 mg.

Prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde, du décès d'origine cardiovasculaire, de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'événements indésirables majeurs touchant un membre (ÉIMM) ou d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires indésirables majeurs (ÉCCIM)

Le schéma recommandé pour la protection vasculaire chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou présentant une MAP symptomatique et exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM est d'un comprimé XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j., dont un en association à une dose quotidienne de 75 à 100 mg d'AAS. Les comprimés XARELTO à 2,5 mg peuvent être pris avec des aliments ou non.

Le traitement doit se poursuivre tant que les avantages l'emportent sur les risques.

Chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou présentant une MAP symptomatique et exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM, le traitement par XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. n'est pas indiqué en association à la bithérapie antiplaquettaire.

Infarctus aigu du myocarde : Il faut envisager l'abandon du traitement par XARELTO en présence d'un infarctus aigu du myocarde si le traitement de l'infarctus du myocarde exige une intervention effractive, telle qu'une revascularisation coronaire percutanée ou un pontage aortocoronarien. Il faut aussi envisager d'abandonner le traitement par XARELTO si un traitement thrombolytique doit être amorcé, car le risque d'hémorragie pourrait être accru. Le traitement des patients qui présentent un infarctus aigu du myocarde doit s'appuyer sur les lignes directrices cliniques actuelles. Chez ces patients, le traitement par XARELTO peut être repris après une revascularisation, quand l'état clinique le permet, pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique.

Chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire, l'administration concomitante d'AAS ou de clopidogrel et de XARELTO accroît le risque d'hémorragie. Chez un patient traité par l'AAS ou un autre inhibiteur de l'agrégation plaquettaire pour la prévention de l'infarctus du myocarde, XARELTO doit être administré avec prudence. Une étroite surveillance clinique est recommandée.

Autres situations exigeant un traitement thrombolytique : Le traitement par XARELTO doit être abandonné en présence d'un AVC ischémique aigu, contre lequel, selon la pratique clinique actuelle, il faut administrer un traitement thrombolytique. Le traitement par XARELTO peut être repris plus tard, quand l'état clinique du patient le permet. La mesure du temps de prothrombine, en secondes, au moyen du réactif Neoplastin® peut éclairer les décisions thérapeutiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et examens de laboratoire).

Administration concomitante des comprimés XARELTO à 10 mg, 15 mg et 20 mg et d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : L'administration concomitante de XARELTO et d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire accroît le risque d'hémorragie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hémorragie). Si on envisage l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et de comprimés

XARELTO à 10 mg, 15 mg ou 20 mg, il faut procéder à une évaluation minutieuse des avantages possibles compte tenu du risque accru d'hémorragie.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse : Les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse doivent recevoir une dose réduite de XARELTO, soit 15 mg 1 f.p.j. (10 mg 1 f.p.j. chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée [Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min]), en association à un inhibiteur des récepteurs P2Y12 (p. ex. le clopidogrel). Ce schéma thérapeutique est recommandé pendant au maximum douze mois après une ICP avec pose d'endoprothèse (voir 10.2 Pharmacodynamie – Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse). Après la fin du traitement antiagrégant plaquettaire, il faut porter la dose de rivaroxaban à 20 mg (dose habituelle) chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Cardioversion : Les patients peuvent continuer de recevoir XARELTO pendant la cardioversion (voir 10.2 Pharmacodynamie – Patients qui subissent une cardioversion).

Insuffisance hépatique

XARELTO est contre-indiqué en présence d'une hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique. Les patients présentant insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie chronique ont été exclus des essais cliniques pivots.

Selon les données cliniques limitées sur les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée, il y a une augmentation significative de l'activité pharmacologique. XARELTO doit être administré avec prudence chez ces patients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance hépatique et 10.3 Pharmacocinétique – Insuffisance hépatique).

Selon les données limitées sur les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère sans coagulopathie, la réponse pharmacodynamique et la pharmacocinétique sont les mêmes chez ces patients que chez les sujets en bonne santé.

On n'a pas de données cliniques sur les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Tableau 2 – Posologie et administration selon l'état de la fonction rénale chez l'adulte

Indication \ Clairance de la créatinine (Cl_{cr})	Normale > 80 mL/min	Légère diminution 50 à 80 mL/min	Diminution modérée 30 à 49 mL/min	Diminution marquée* 15 à < 30 mL/min	< 15 mL/min
Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG	10 mg 1 f.p.j.			10 mg 1 f.p.j.	XARELTO n'est pas recommandé
Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes	15 mg 2 f.p.j. pendant 3 semaines, puis 20 mg 1 f.p.j.			15 mg 2 f.p.j. pendant 3 semaines, puis 20 mg 1 f.p.j.	
Prévention de la TVP et de l'EP récurrentes après au moins 6 mois de traitement	10 ou 20 mg 1 f.p.j.			10 ou 20 mg 1 f.p.j.	
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire	20 mg 1 f.p.j.		15 mg 1 f.p.j.	15 mg 1 f.p.j.	
Prévention de l'AVC, du décès d'origine CV et de l'IM et prévention de l'IAM et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou présentant une MAP symptomatique et exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM	2,5 mg 2 f.p.j. et 75 à 100 mg d'AAS 1 f.p.j.			2,5 mg 2 f.p.j. et 75 à 100 mg d'AAS 1 f.p.j.	

Cl_{cr} = clairance de la créatinine; f.p.j. = fois par jour
* Utiliser XARELTO avec prudence

XARELTO doit être administré avec prudence chez les patients qui reçoivent des médicaments qui accroissent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban. Le médecin doit soupeser les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer XARELTO aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée et dont la clairance de la créatinine est près du seuil de l'insuffisance rénale grave (Cl_{cr} < 30 mL/min) ou dont la fonction rénale pourrait se détériorer pendant le traitement. Il faut surveiller la fonction rénale de près chez ces patients (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale et 9.4 Interactions médicament-médicament).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl_{cr} de 15 à moins de 30 mL/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban peuvent être significativement plus élevées que chez des volontaires en bonne santé (1,6 fois plus élevées en moyenne), ce qui peut accroître le risque d'hémorragie. Comme les données cliniques sont limitées, XARELTO doit être utilisé avec prudence chez ces patients. On n'a pas de données cliniques sur les patients dont la clairance de la créatinine est

inférieure à 15 mL/min. XARELTO n'est donc pas recommandé chez ces patients. Il faut abandonner le traitement par XARELTO si une insuffisance rénale aiguë survient.

Insuffisance rénale (enfants)

Selon des données sur les adultes et des données limitées sur les enfants, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les enfants d'un an et plus qui présentent une insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m^2) (voir 10.3 Pharmacocinétique – Insuffisance rénale).

Faute de données cliniques, XARELTO n'est pas recommandé chez les enfants d'un an et plus qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale).

Chez les enfants de moins d'un an, la fonction rénale ne doit être évaluée que par le dosage de la créatininémie. Faute de données cliniques, XARELTO n'est pas recommandé chez les enfants de moins d'un an dont la créatininémie dépasse le 97,5^e percentile (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale).

Tableau 3 – Valeurs de référence de la créatininémie chez les enfants de moins d'un an

Âge	97,5^e percentile de la créatininémie (µmol/L)	97,5^e percentile de la créatininémie (mg/dL)
1er jour	81	0,92
2^e jour	69	0,78
3^e jour	62	0,70
4^e jour	58	0,66
5^e jour	55	0,62
6^e jour	53	0,60
7^e jour	51	0,58
2^e semaine	46	0,52
3^e semaine	41	0,46
4^e semaine	37	0,42
2^e mois	33	0,37
3^e mois	30	0,34
Du 4^e au 6^e mois	30	0,34
Du 7^e au 9^e mois	30	0,34
Du 10^e au 12^e mois	32	0,36

Sexe, race ou poids corporel

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en fonction du sexe ou de la race (voir 10.3 Pharmacocinétique – Sexe, Origine ethnique et Poids corporel).

Chez les enfants, la posologie de XARELTO est déterminée selon le poids corporel (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons, les tout-petits, les enfants et les adolescents (moins de 18 ans)).

Personnes âgées (> 65 ans)

Il n'est en général pas nécessaire de modifier la posologie chez les personnes âgées. Le vieillissement peut être associé à un déclin de la fonction rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insuffisance rénale).

Enfants (< 18 ans)

Chez les sujets de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité de XARELTO n'ont pas été établies pour des indications autres que le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la TEV récurrente. XARELTO n'est donc pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans en dehors du traitement de la TEV et de la prévention de la TEV récurrente.

L'innocuité et l'efficacité des comprimés pelliculés XARELTO à 2,5 mg et 10 mg n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans; les comprimés pelliculés XARELTO à 2,5 mg et 10 mg ne sont donc pas recommandés chez eux

4.3 Reconstitution

Granules pour suspension buvable

Les granules doivent au préalable être mis en suspension dans de l'eau afin d'obtenir une suspension homogène.

- Un flacon en verre contient 2,625 g de granules, correspondant à 51,7 mg de rivaroxaban à mettre en suspension dans 50 mL d'eau non gazéifiée. La concentration finale est de 1 mg par mL.
- Un flacon en verre contient 5,25 g de granules, correspondant à 103,4 mg de rivaroxaban à mettre en suspension dans 100 mL d'eau non gazéifiée. La concentration finale est de 1 mg par mL.

Agiter le flacon après la reconstitution et avant d'administrer chaque dose. La suspension doit être administrée au moyen de la seringue orale fournie, appelée « dosette non Luer Lock » (de 1, 5 ou 10 mL). Tous les détails sur la préparation et l'administration de la suspension buvable figurent dans le **mode d'emploi** qui accompagne le médicament.

4.4 Administration

Comprimé

Le comprimé doit être pris avec un liquide.

Les comprimés XARELTO à 15 mg et 20 mg doivent être pris avec des aliments (voir 10.3 Pharmacocinétique – Absorption).

Il ne faut pas diviser les comprimés XARELTO ou utiliser un comprimé XARELTO à plus faible concentration chez les enfants qui pèsent moins de 30 kg.

Si l'enfant ne peut avaler les comprimés à 15 ou 20 mg, il faut utiliser les granules XARELTO pour suspension buvable. Si on ne peut se procurer les granules pour suspension buvable, consulter 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – 4.4 Administration : Administration de comprimés écrasés.

Administration de comprimés écrasés

Pour les patients qui sont incapables d'avaler des comprimés entiers, on peut écraser les comprimés XARELTO, les mélanger avec de la compote de pommes immédiatement avant l'administration et les

administrer par voie orale. L'administration de comprimés XARELTO à 15 ou 20 mg écrasés doit être immédiatement suivie de l'ingestion d'aliments.

Un comprimé XARELTO écrasé peut aussi être administré au moyen d'une sonde nasogastrique. Après avoir confirmé la position gastrique de la sonde nasogastrique, le comprimé écrasé doit être mis en suspension dans 50 mL d'eau et administré par la sonde nasogastrique, après quoi on doit rincer la sonde à l'eau. Comme l'absorption du rivaroxaban dépend du lieu de libération du médicament dans le tractus gastro-intestinal, on doit éviter d'administrer XARELTO en aval de l'estomac pour ne pas réduire l'absorption et, partant, l'exposition au médicament. L'administration de comprimés XARELTO à 15 ou 20 mg écrasés doit être immédiatement suivie d'une alimentation entérale (voir 10.3 Pharmacocinétique – Absorption).

Selon une étude de compatibilité in vitro, le rivaroxaban présent dans une solution aqueuse préparée au moyen d'un comprimé écrasé n'est pas adsorbé à la sonde nasogastrique en PVC ou en silicone.

Aucune étude n'a été menée sur l'administration de comprimés XARELTO à 2,5 mg et de comprimés d'AAS écrasés et mélangés avec de la compote de pommes ou mis en suspension dans de l'eau et administrés par une sonde nasogastrique.

Granules pour suspension buvable

Administrer la suspension buvable par la bouche au moyen de la seringue orale.

La suspension buvable XARELTO doit être administrée au moment de l'allaitement ou avec des aliments (voir 10.3 Pharmacocinétique).

- Quand XARELTO doit être pris une fois par jour, les doses doivent être espacées d'environ 24 heures.
- Quand XARELTO doit être pris deux fois par jour, les doses doivent être espacées d'environ 12 heures.
- Quand XARELTO doit être pris trois fois par jour, les doses doivent être espacées d'environ 8 heures.

La dose de XARELTO doit être immédiatement suivie d'une portion typique de liquide, dont celle du liquide avec lequel l'enfant est nourri. Si l'enfant recrache la dose sur-le-champ ou vomit moins de 30 minutes après avoir reçu la dose, il faut lui administrer de nouveau le médicament. Toutefois, s'il vomit plus de 30 minutes après avoir reçu la dose, il ne faut pas lui administrer une nouvelle dose, mais plutôt lui administrer la dose suivante à l'heure prévue.

Les granules XARELTO pour suspension buvable sont accompagnés d'une seringue orale bleue de 1, 5 ou 10 mL et d'un adaptateur. Il faut suivre les directives qui suivent pour obtenir une dose exacte.

- Il faut absolument utiliser la seringue bleue de 1 mL (qui porte des graduations de 0,1 mL) chez les patients de moins de 4 kg.
- La seringue bleue de 5 mL (qui porte des graduations de 0,2 mL) peut être utilisée chez les patients de 4 à moins de 30 kg.
- La seringue bleue de 10 mL (qui porte des graduations de 0,5 mL) ne doit être utilisée que chez les patients de 12 kg et plus.

Chez les patients de 12 à moins de 30 kg, utiliser la seringue bleue de 5 ou 10 mL. Le nécessaire des granules XARELTO pour suspension buvable contient le mode d'emploi. On recommande au professionnel de la santé de dire au patient ou au proche aidant laquelle des seringues bleues utiliser pour que le volume administré soit le bon.

4.5 Dose oubliée

Il est essentiel de respecter le schéma posologique donné.

- Un comprimé XARELTO à 2,5 mg **deux fois** par jour

  Si le patient a oublié de prendre un comprimé à 2,5 mg, il doit prendre le suivant à l'heure prévue.

- Un comprimé XARELTO à 10 mg, 15 mg ou 20 mg **une fois** par jour

  Si le patient a oublié de prendre un comprimé XARELTO, il doit le prendre sans tarder, puis recommencer à prendre un comprimé par jour le lendemain. Si le patient a oublié de prendre un comprimé, il ne doit pas compenser en prenant deux comprimés.

- Un comprimé XARELTO à 15 mg **deux fois** par jour

  Si le patient a oublié de prendre un comprimé pendant la phase du traitement où il prend un comprimé à 15 mg deux fois par jour, il doit prendre un comprimé sur-le-champ pour que la dose totale soit de 30 mg par jour. Dans ce cas, il peut prendre deux comprimés à 15 mg en même temps. Le lendemain, il doit recommencer à prendre un comprimé à 15 mg deux fois par jour, conformément aux recommandations.

- Un comprimé XARELTO à 15 mg ou 20 mg **une fois** par jour chez les enfants

  Si le patient prend le rivaroxaban une fois par jour, il doit prendre la dose oubliée dès qu'il s'en rend compte, mais le même jour seulement. Sinon, il doit sauter cette dose et prendre la suivante comme prévu. S'il a oublié de prendre un comprimé, il ne doit pas compenser en prenant deux comprimés.

- Suspension buvable XARELTO prise **deux fois** par jour chez les enfants

  Si le patient prend le rivaroxaban deux fois par jour, il doit prendre la dose oubliée dès que l'oubli est remarqué. Cette dose peut être prise avec celle du soir. Une dose du soir oubliée ne peut être prise que le même jour.

- Suspension buvable XARELTO prise **trois fois** par jour chez les enfants

  Si le patient prend le rivaroxaban trois fois par jour (c'est-à-dire environ toutes les huit heures), il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue, sans compenser pour la dose oubliée.

Le lendemain, l'enfant doit recommencer à prendre le médicament une, deux ou trois fois par jour.

5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

La prise d'une dose excessive de XARELTO (rivaroxaban) peut entraîner des complications hémorragiques en raison des propriétés pharmacodynamiques du médicament.

Chez les adultes, dans les rares cas signalés de prise d'une dose de jusqu'à 600 mg, il n'y a pas eu de complications hémorragiques ni d'autres réactions indésirables. Il y a peu de données chez les enfants. Chez les adultes, aucune augmentation additionnelle de la concentration plasmatique moyenne n'est prévue, car l'absorption de doses suprathérapeutiques de 50 mg et plus est limitée par un effet plafond de la solubilité. On n'a toutefois pas de données sur les doses suprathérapeutiques chez les enfants.

Il n'y a pas d'antidote spécifique de XARELTO. En cas de prise d'une dose excessive de XARELTO, on peut envisager l'administration de charbon activé pour réduire l'absorption du médicament. L'administration de charbon activé jusqu'à huit heures après la prise d'une dose excessive peut réduire l'absorption de XARELTO.

Comme XARELTO se lie fortement aux protéines plasmatiques, on ne s'attend pas à ce qu'il soit éliminé par la dialyse (voir 10.3 Pharmacocinétique – Distribution).

Prise en charge des hémorragies

En cas de complications hémorragiques chez un patient recevant XARELTO, il faut interrompre temporairement le traitement et rechercher la source de l'hémorragie. La demi-vie de XARELTO est d'environ 5 à 13 heures chez les adultes. Chez les enfants, la demi-vie, estimée au moyen de modèles de pharmacocinétique populationnelle, est plus courte (voir 10.3 Pharmacocinétique). Il faut envisager la reprise du traitement antithrombotique, quand la situation clinique le permet, pour réduire convenablement le risque de thrombose sous-jacente.

La prise en charge doit être individualisée selon la gravité et le foyer de l'hémorragie. On doit au besoin administrer un traitement symptomatique convenable, par exemple compression mécanique (p. ex. en cas d'épistaxis grave), hémostase chirurgicale avec interventions de répression de l'hémorragie, remplacement liquidien et soutien hémodynamique ou administration de produits sanguins (globules rouges concentrés ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie connexe) ou de plaquettes.

Si les mesures ci-dessus ne permettent pas de réprimer l'hémorragie, il faut envisager l'administration d'une des substances qui favorisent la coagulation ci-dessous :

- concentré de complexe prothrombique activé (CCPA), p. ex. FEIBA
- concentré de complexe prothrombique (CCP)
- facteur VIIa recombinant (FVIIar).

On a toutefois actuellement très peu d'expérience de l'administration de ces produits chez des adultes et des enfants recevant XARELTO.

Au cours d'un essai à double insu contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire, un concentré de complexe prothrombique (CCP) non activé administré à six hommes en bonne santé qui avaient déjà reçu XARELTO a totalement inversé l'effet anticoagulant de XARELTO en 15 minutes, selon des tests de la coagulation. Cette étude pourrait avoir d'importantes conséquences cliniques, mais l'effet du CCP n'a pas encore été confirmé chez les patients présentant une hémorragie active qui ont déjà été traités par XARELTO.

Le sulfate de protamine et la vitamine K ne devraient pas influer sur l'activité anticoagulante de XARELTO. On a peu d'expérience de l'administration d'acide tranexamique et on n'a aucune expérience de l'administration d'acide aminocaproïque et d'aprotinine chez les adultes qui reçoivent XARELTO. On n'a aucune expérience de l'administration de ces médicaments chez les enfants qui reçoivent XARELTO. Aucune donnée scientifique ne laisse croire que la desmopressine, un hémostatique général, soit avantageuse chez les personnes traitées par XARELTO et on n'a pas d'expérience de son administration chez elles.

Le temps de prothrombine (exprimé en secondes) est modifié par XARELTO de façon proportionnelle à la dose et est en étroite corrélation avec la concentration plasmatique si le réactif Neoplastin® est utilisé. Chez les patients qui présentent une hémorragie, la mesure du temps de prothrombine (au moyen du réactif Neoplastin®) peut être utile pour déterminer si l'activité anticoagulante est excessive.

L'INR **NE DOIT PAS** être utilisé pour évaluer l'effet anticoagulant de XARELTO (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et examens de laboratoire et 10.2 Pharmacodynamie).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé, 2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose 5 cP, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (2,5 mg), oxyde de fer rouge (10 mg, 15 mg, 20 mg), hypromellose 15 cP, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane
	Granules pour suspension buvable, 1 mg/mL	Acide citrique (anhydre), arôme sucré et crémeux, hypromellose 5 cP, mannitol, cellulose microcristalline et carmellose sodique (syn. : cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique), benzoate de sodium, sucralose, gomme de xanthane

Comprimés à 2,5 mg

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de couleur jaune pâle, de 6 millimètres de diamètre, à libération immédiate et à prendre par voie orale.

Le comprimé porte la croix Bayer d'un côté et le chiffre 2,5 et un triangle de l'autre.

Les comprimés XARELTO (rivaroxaban) à 2,5 mg sont présentés dans des plaquettes alvéolées de 14 comprimés (échantillon) et dans des flacons en polyéthylène haute densité de 100 comprimés.

Comprimés à 10 mg

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de couleur rouge pâle, de 6 millimètres de diamètre, à libération immédiate et à prendre par voie orale.

Le comprimé porte la croix Bayer d'un côté et le chiffre 10 et un triangle de l'autre.

Les comprimés XARELTO (rivaroxaban) à 10 mg sont présentés dans des flacons en polyéthylène haute densité de 50 comprimés.

Comprimés à 15 mg

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de couleur rouge, de 6 millimètres de diamètre, à libération immédiate et à prendre par voie orale.

Le comprimé porte la croix Bayer d'un côté et le chiffre 15 et un triangle de l'autre.

Les comprimés XARELTO à 15 mg sont présentés dans des flacons en polyéthylène haute densité de 90 comprimés et dans des plaquettes alvéolées de 7 comprimés.

Comprimés à 20 mg

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de couleur rouge-brun, de 6 millimètres de diamètre, à libération immédiate et à prendre par voie orale.

Le comprimé porte la croix Bayer d'un côté et le chiffre 20 et un triangle de l'autre.

Les comprimés XARELTO à 20 mg sont présentés dans des flacons en polyéthylène haute densité de 90 comprimés et dans des plaquettes alvéolées de 7 comprimés.

Granules pour suspension buvable

Un flacon en verre contient 2,625 g de granules blancs pour les enfants de moins de 4 kg et renferme 51,7 mg de rivaroxaban.

Un flacon en verre contient 5,25 g de granules blancs pour les enfants de 4 kg et plus et renferme 103,4 mg de rivaroxaban

Une fois reconstituée, la suspension buvable a une concentration de 1 mg par mL.

Pour garantir l'administration de la bonne dose, tout le matériel nécessaire à la mise en suspension des granules et à l'administration de la suspension buvable (seringue, adaptateur et dosette) accompagne le médicament (sauf pour l'eau de boisson non gazeuse).

Les granules XARELTO pour suspension buvable contiennent 1,8 mg de benzoate de sodium par millilitre de solution.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'ABANDON PRÉMATURÉ DU TRAITEMENT PAR TOUT ANTICOAGULANT ORAL, Y COMPRIS XARELTO, ACCROÎT LE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES.

Pour réduire ce risque, il faut envisager l'administration d'un autre anticoagulant si on abandonne le traitement par XARELTO pour une raison autre qu'une hémorragie pathologique ou que la fin du traitement anticoagulant.

Hémorragie

Comme les autres anticoagulants, XARELTO doit être prescrit avec prudence quand le risque d'hémorragie est accru. Une hémorragie peut survenir dans n'importe quelle partie de l'organisme pendant le traitement par XARELTO. Il faut tenir compte du risque d'hémorragie quand on évalue l'état de tout patient qui reçoit un anticoagulant. En cas de chute inexpliquée du taux d'hémoglobine ou de la tension artérielle, il faut rechercher un foyer hémorragique. XARELTO ne doit pas être prescrit à un patient chez qui le risque d'hémorragie est élevé (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

En cas d'hémorragie grave, il faut abandonner le traitement par XARELTO et rechercher sans tarder le foyer hémorragique.

Une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragie ou d'anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, surtout s'il y a plusieurs facteurs de risque (voir Tableau 5).

Tableau 5 – Facteurs qui accroissent le risque d'hémorragie

Facteurs qui accroissent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban	Insuffisance rénale grave (Cl_{cr} < 30 mL/min)
	Traitement **par voie générale** concomitant par un puissant inhibiteur **tant** de l'isoenzyme CYP 3A4 **que** de la gp-P
Interactions pharmacodynamiques	AINS
	Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, dont l'AAS, le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor
	Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)
Maladies ou interventions associées à des risques d'hémorragie particuliers	Troubles hémorragiques congénitaux ou acquis
	Thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles plaquettaires
	Hypertension artérielle sévère non maîtrisée
	Maladies ulcéreuses gastro-intestinales évolutives
	Hémorragie digestive récente
	Rétinopathie vasculaire, telle que rétinopathie hypertensive ou diabétique
	Hémorragie intracrânienne récente
	Anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales
	Récente chirurgie du cerveau, de la colonne vertébrale ou de l'œil
	Bronchiectasie ou antécédents d'hémorragie pulmonaire
Autres	Âge supérieur à 75 ans

L'administration concomitante d'un médicament qui modifie l'hémostase accroît le risque d'hémorragie. La prudence s'impose chez les patients qui sont aussi traités par des médicaments qui modifient l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS), les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) (voir aussi 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les patients traités par XARELTO à 2,5 mg et l'AAS ne doivent recevoir un traitement concomitant de longue durée par un AINS que si les avantages l'emportent sur le risque d'hémorragie.

Chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire et un trouble qui justifie l'administration d'un ou deux inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, il faut procéder à une évaluation minutieuse des avantages et des risques possibles avant d'administrer un traitement concomitant par XARELTO.

Le traitement par XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. n'a pas été étudié en association à la bithérapie antiplaquettaire (BTAP) ou en remplacement de celle-ci pour la prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et la prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans maladie artérielle périphérique (MAP). L'association n'a pas non plus été étudiée pour la prévention des événements

athérothrombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'événements indésirables majeurs touchant un membre (ÉIMM) ou d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires indésirables majeurs (ÉCCIM).

XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. n'est pas indiqué chez les patients atteints de maladie athéroscléreuse instable quand la BTAP est indiquée.

Au cours de l'essai ROCKET AF, on a déterminé que la prise concomitante d'AAS (presque exclusivement d'une dose de 100 mg ou moins) avec XARELTO ou la warfarine était un facteur de risque indépendant d'hémorragie majeure (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Comme le prasugrel et le ticagrélor, des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, n'ont pas été étudiés en association à XARELTO, ils ne sont pas recommandés pour le traitement concomitant.

Les thrombolytiques sont en général à éviter pendant un infarctus aigu du myocarde ou un accident vasculaire cérébral aigu chez les patients traités par le rivaroxaban en raison de l'augmentation prévue du risque d'hémorragie majeure (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Autres situations exigeant un traitement thrombolytique).

Les patients atteints d'une affection maligne peuvent présenter un risque plus élevé d'hémorragie et de thrombose que les patients exempts d'affection maligne. Chez les patients atteints d'une affection maligne qui reçoivent un traitement antithrombotique par le rivaroxaban, le risque d'hémorragie peut être accru, surtout dans l'appareil digestif, les voies génito-urinaires ou l'appareil respiratoire. Il faut évaluer les avantages individuels du traitement antithrombotique et les risques d'hémorragie chez les patients atteints d'un cancer évolutif, en fonction du siège de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie.

Appareil cardiovasculaire

Maladie valvulaire

XARELTO n'est ni indiqué ni recommandé pour la thromboprophylaxie chez les patients qui ont récemment subi un remplacement valvulaire aortique transcathéter (RVAT). Au cours d'une étude clinique contrôlée randomisée (GALILEO), le traitement par XARELTO n'a pas eu d'avantage clinique sur le traitement par un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Selon l'analyse en intention de traiter, la mortalité toutes causes confondues et les événements thromboemboliques et hémorragiques ont été plus fréquents chez les patients randomisés pour recevoir XARELTO. Un rapport de causalité entre XARELTO et la mortalité toutes causes confondues n'a pu être démontré.

L'innocuité et l'efficacité de XARELTO n'ont pas été étudiées chez les porteurs d'autres prothèses valvulaires cardiaques ou les patients ayant subi d'autres interventions valvulaires, ni chez les patients présentant une cardite rhumatismale hémodynamiquement significative, surtout une sténose mitrale. Comme on n'a pas de données qui démontrent que XARELTO produit un effet anticoagulant convenable chez les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, qu'ils présentent une fibrillation auriculaire ou non, XARELTO n'est pas recommandé chez ces patients.

Il faut remarquer qu'au cours de l'essai pivot de phase III ROCKET AF ayant porté sur l'administration de XARELTO pour la prévention de l'AVC chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire, 14 % des patients présentaient une autre maladie valvulaire, dont sténose aortique et régurgitation aortique et/ou mitrale. Les patients qui avaient déjà subi une réparation de la valvule mitrale n'étaient pas exclus de l'essai. La proportion des sujets de l'essai ROCKET AF qui avaient déjà subi une réparation de la valvule mitrale est inconnue, car aucune donnée à ce sujet n'a été recueillie au cours de l'essai.

Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

XARELTO n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents de thrombose chez qui un syndrome des antiphospholipides est diagnostiqué. En particulier en présence d'une triple positivité (pour l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipines et les anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par le rivaroxaban est associé à une augmentation des taux d'événements thrombotiques récurrents par rapport au traitement par les antagonistes de la vitamine K.

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

On dispose des données cliniques d'une étude interventionnelle ouverte dont le principal objectif était d'évaluer l'innocuité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une intervention coronarienne percutanée (ICP) avec pose d'endoprothèse. Les données sur l'efficacité chez ces patients sont limitées (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse; 10.2 Pharmacodynamie – Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse).

Antécédents d'AVC hémorragique ou lacunaire

On n'a pas étudié les patients atteints de coronaropathie/maladie artérielle périphérique qui ont des antécédents d'AVC hémorragique ou lacunaire. Il faut éviter l'association de XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. à l'AAS chez ces patients.

Antécédents d'AVC ischémique non lacunaire

On n'a pas étudié les patients atteints de coronaropathie/maladie artérielle périphérique qui avaient présenté un AVC ischémique non lacunaire moins d'un mois auparavant. Il faut éviter l'association de XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. à l'AAS au cours du mois suivant un AVC (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Interactions médicamenteuses

Les études sur les interactions médicamenteuses n'ont été menées qu'auprès d'adultes. Il faut tenir compte des renseignements qui figurent ci-dessous chez les enfants (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Interaction avec les puissants inhibiteurs tant de l'isoenzyme CYP 3A4 que de la gp-P

XARELTO est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent par voie générale un traitement concomitant par un puissant inhibiteur tant de l'isoenzyme CYP 3A4 que de la gp-P, tel que le cobicistat, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole ou le ritonavir. Ces médicaments peuvent accroître de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques de XARELTO (elles peuvent être en moyenne 2,6 fois plus élevées), ce qui augmente le risque d'hémorragie.

La dronédarone ne doit pas être utilisée avec le rivaroxaban, car elle peut augmenter l'exposition au rivaroxaban en inhibant la gp-P et l'isoenzyme CYP 3A4 et, partant, accroître le risque d'hémorragie.

Interaction avec les inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP 3A4

Le fluconazole, antifongique azolé qui est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, et l'érythromycine n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au rivaroxaban (multiplication par 1,4 et 1,3, respectivement) et peuvent être administrés avec XARELTO chez les patients dont la fonction rénale est normale (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'utilisation de XARELTO chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère et modérée qui recevaient aussi un médicament qui était à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, tel que l'érythromycine, a multiplié par 1,8 et 2,0, respectivement, l'exposition au rivaroxaban par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale et qui ne prenaient pas de médicament concomitant. La prudence s'impose si XARELTO doit être utilisé chez des tels sujets.

Interaction avec les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4

L'administration concomitante de XARELTO avec de puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4, tels que la rifampicine, et la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, des anticonvulsivants, réduit l'exposition au rivaroxaban (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association à XARELTO, car ils pourraient réduire l'efficacité de XARELTO (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Insuffisance hépatique

Les patients qui présentent une hépatopathie significative (p. ex. hépatite aiguë clinique, hépatite chronique active et cirrhose du foie) ont été exclus des essais cliniques. XARELTO est donc contre-indiqué en présence d'une hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et d'un risque d'hémorragie d'importance clinique.

Selon les données limitées sur les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère sans coagulopathie, la réponse pharmacodynamique et la pharmacocinétique sont les mêmes chez ces patients que chez les sujets en bonne santé.

On n'a pas de données cliniques sur les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Chirurgie/interventions

Comme tout autre anticoagulant, XARELTO accroît le risque d'hémorragie chez les patients qui subissent une chirurgie ou une autre intervention effractive. Chez ces patients, un arrêt temporaire du traitement par XARELTO peut être nécessaire.

Chez un patient qui prend aussi des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et qui doit subir une chirurgie élective, si on ne souhaite pas produire d'effet antiplaquettaire, il faut abandonner le traitement par les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire en s'appuyant sur les renseignements thérapeutiques des fabricants.

On a peu de données cliniques sur les patients qui subissent une chirurgie après une fracture de membre inférieur. Ces patients faisaient partie d'un sous-groupe qui n'avait pas été défini au préalable en vue de l'inscription à une étude de cohorte internationale ouverte et non interventionnelle (pas de critères d'exclusion) visant à comparer l'incidence des événements thromboemboliques symptomatiques chez des patients subissant une chirurgie élective de la hanche ou du genou qui n'avaient pas été répartis au hasard pour recevoir un traitement par XARELTO ou un quelconque traitement pharmacologique standard local.

Phase préopératoire

Chez les patients qui doivent subir une intervention effractive ou chirurgicale, le traitement par XARELTO à 10 mg, 15 mg ou 20 mg doit si possible, en raison du risque accru d'hémorragie, être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention, selon le jugement clinique du médecin. Le traitement par XARELTO à 2,5 mg doit être interrompu au moins 12 heures avant l'intervention. Chez un patient qui doit subir une chirurgie élective, si on ne souhaite pas produire d'effet antiplaquettaire, on doit, selon les lignes directrices thérapeutiques actuelles, abandonner le traitement par les inhibiteurs

de l'agrégation plaquettaire. Si l'intervention ne peut être reportée, il faut évaluer l'augmentation du risque d'hémorragie à la lumière de l'urgence de l'intervention. Quand le risque d'hémorragie est élevé ou en cas de chirurgie lourde pouvant exiger une hémostase complète, même si les données sont limitées, on doit envisager d'interrompre le traitement par XARELTO de deux à quatre jours avant la chirurgie, selon la situation clinique.

Anesthésie rachidienne/péridurale périopératoire et ponction lombaire

Quand on procède à une anesthésie neuraxiale (péridurale/rachidienne) ou à une ponction médullaire chez un patient qui reçoit un antithrombotique pour la prévention des complications thromboemboliques, il y a un risque d'hématome péridural ou rachidien pouvant entraîner une atteinte neurologique à long terme ou une paralysie permanente.

Le risque d'hématome péridural ou rachidien est accru par l'utilisation d'une sonde épidurale à demeure et par l'administration concomitante de médicaments qui modifient l'hémostase. Par conséquent, l'administration de doses de XARELTO de plus de 10 mg n'est pas recommandée chez les patients qui subissent une anesthésie et chez qui une sonde épidurale à demeure est mise en place après l'intervention. Le risque peut aussi être accru par une ponction péridurale ou médullaire traumatique ou répétée. En cas de ponction traumatique, il faut retarder de 24 heures l'administration de XARELTO.

Il faut fréquemment rechercher les signes et symptômes d'atteinte neurologique (p. ex. engourdissement ou faiblesse des jambes et dysfonctionnement intestinal ou vésical) chez les patients qui ont subi une ponction péridurale et qui sont traités par XARELTO à 10 mg. Si des déficits neurologiques sont observés, un diagnostic et un traitement urgents s'imposent.

Le médecin doit soupeser les avantages possibles et les risques avant de procéder à une anesthésie neuraxiale chez un patient qui reçoit ou devra recevoir un anticoagulant pour la thromboprophylaxie et n'administrer XARELTO à 10 mg que si les avantages l'emportent nettement sur les risques. Si un patient porte une sonde péridurale, il ne faut pas la retirer moins de 18 heures après la dernière prise de XARELTO. XARELTO ne doit pas être administré moins de six heures après le retrait de la sonde chez les adultes.

On n'a pas d'expérience clinique de l'administration de XARELTO à 15 mg ou 20 mg et de XARELTO à 2,5 mg en association à l'AAS dans les situations ci-dessus chez les adultes. On n'a pas d'expérience clinique de l'administration de XARELTO dans les situations ci-dessus chez les enfants.

Pour réduire le risque potentiel d'hémorragie associé à l'utilisation concomitante de rivaroxaban et de l'anesthésie neuraxiale (péridurale/rachidienne) ou de la ponction lombaire, il faut tenir compte du profil pharmacocinétique du rivaroxaban. Il est préférable de mettre en place ou de retirer une sonde péridurale ou de pratiquer une ponction lombaire quand on estime que l'effet anticoagulant du rivaroxaban est faible. Toutefois, le moment précis auquel l'effet anticoagulant est assez faible chez chaque patient est inconnu, et doit être comparé à l'urgence d'une intervention diagnostique.

On n'a pas de données sur le moment de la mise en place ou du retrait d'un cathéter neuraxial chez les enfants traités par XARELTO. Il faut abandonner le traitement par XARELTO et envisager l'administration d'un anticoagulant parentéral à courte durée d'action chez ces patients.

Phase postopératoire

Le traitement par XARELTO doit être repris après une intervention effractive ou chirurgicale dès qu'on détermine que l'hémostase est convenable et que la situation clinique le permet, afin de ne pas accroître indûment le risque de thrombose.

Insuffisance rénale

Après la prise de XARELTO par voie orale, il y a un lien direct entre les effets pharmacodynamiques et le degré d'insuffisance rénale (voir 10.3 Pharmacocinétique – Insuffisance rénale).

On doit estimer la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) chez tous les patients avant d'amorcer le traitement par XARELTO (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

XARELTO doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min), surtout s'ils reçoivent des médicaments qui accroissent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insuffisance rénale et 9.4 Interactions médicament-médicament).

Le médecin doit soupeser les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer XARELTO aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée dont la clairance de la créatinine est près du seuil de l'insuffisance rénale grave (Cl_{cr} < 30 mL/min) ou dont l'insuffisance rénale pourrait devenir grave pendant le traitement.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl_{cr} de 15 à moins de 30 mL/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban peuvent être significativement plus élevées que chez des volontaires en bonne santé (1,6 fois plus élevées en moyenne), ce qui peut accroître le risque d'hémorragie. Comme les données cliniques sont limitées, XARELTO doit être utilisé avec prudence chez ces patients. On n'a pas de données cliniques sur les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min. XARELTO n'est donc pas recommandé chez ces patients. Il faut abandonner le traitement par XARELTO si une insuffisance rénale aiguë survient.

En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (environ 95 %), on ne s'attend pas à ce que le rivaroxaban soit éliminé par la dialyse.

Faute de données cliniques, XARELTO n'est pas recommandé chez les enfants d'un an et plus qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2).

Faute de données cliniques, XARELTO n'est pas recommandé chez les enfants de moins d'un an dont la créatininémie dépasse le 97,5^e percentile.

Néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants

Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a signalé des cas de néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants, sous forme de lésion rénale aiguë, par suite de la prise de rivaroxaban. Chez les patients présentant une altération de la fonction glomérulaire ou des antécédents de maladie rénale, une lésion rénale peut se produire, possiblement par suite d'une anticoagulation excessive et d'hématurie. Quelques cas ont été signalés chez des patients n'ayant aucune maladie rénale préexistante. Il est conseillé de surveiller étroitement, entre autres par une évaluation de la fonction rénale, les patients ayant reçu une anticoagulation excessive, ou présentant une fonction rénale compromise et une hématurie (dont hématurie microscopique).

Sensibilité au lactose

Les comprimés XARELTO contiennent du lactose. Les patients qui présentent une intolérance héréditaire au lactose ou au galactose (p. ex. déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose), trouble rare, ne doivent pas prendre XARELTO.

Renseignements sur les excipients

Le benzoate de sodium peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (de jusqu'à 4 semaines).

Surveillance et examens de laboratoire

Le temps de prothrombine (exprimé en secondes) est modifié par XARELTO de façon proportionnelle à la dose et est en étroite corrélation avec la concentration plasmatique si le réactif Neoplastin® est utilisé. Chez les patients qui présentent une hémorragie, la mesure du temps de prothrombine (au moyen du réactif Neoplastin®) peut être utile pour déterminer si l'activité anticoagulante est excessive (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Mesure de l'INR pour la surveillance de l'activité d'un AVK pendant un traitement concomitant par XARELTO).

Bien que le traitement par XARELTO produise une augmentation de l'INR, selon le moment de la mesure (voir 10.2 Pharmacodynamie), l'INR ne convient pas pour l'évaluation de l'activité anticoagulante de XARELTO. L'INR est étalonné et validé uniquement pour les AVK et ne peut être utilisé pour les autres anticoagulants, y compris XARELTO.

Aux doses recommandées, XARELTO modifie le temps de céphaline activé et le Heptest®. Ces tests ne sont pas recommandés pour l'évaluation des effets pharmacodynamiques de XARELTO (voir 10.2 Pharmacodynamie).

Le passage de la warfarine à XARELTO ou de XARELTO à la warfarine allonge le temps de prothrombine mesuré au moyen du réactif Neoplastin® et exprimé en secondes (ou les valeurs de l'INR) davantage que de façon additive (p. ex. l'INR peut atteindre 12) pendant le traitement concomitant, tandis que les effets sur le temps de céphaline activé et le potentiel thrombogène endogène sont additifs (voir 10.2 Pharmacodynamie).

XARELTO modifie l'activité anti-facteur Xa de façon proportionnelle à la dose. Pour évaluer les effets pharmacodynamiques de XARELTO pendant le passage d'un médicament à l'autre, on peut se fonder sur les tests de l'activité anti-facteur Xa, car ils ne sont pas modifiés par la warfarine. Ces tests ne peuvent être utilisés pour l'évaluation des effets pharmacodynamiques de XARELTO que si on effectue un étalonnage et si on dispose d'étalons et de témoins spécifiques de XARELTO (voir 10.2 Pharmacodynamie).

Une surveillance systématique de l'effet anticoagulant de XARELTO n'est pas nécessaire en pratique clinique, mais dans certaines situations peu fréquentes, telles que surdosage, hémorragie aiguë et chirurgie d'urgence, en cas de suspicion de non-respect du traitement ou dans d'autres circonstances inhabituelles, une évaluation de l'effet anticoagulant du rivaroxaban pourrait être indiquée. La mesure du temps de prothrombine au moyen du réactif Neoplastin® ou un test de l'activité du facteur Xa effectué avec des étalons et témoins spécifiques du rivaroxaban peut être utile dans ces circonstances pour éclairer les décisions cliniques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données sur l'administration de XARELTO à des femmes enceintes.

Selon les données sur l'animal, XARELTO est contre-indiqué pendant la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie de la reproduction et du développement).

Si XARELTO doit être prescrit à une femme en âge de procréation, celle-ci doit éviter de concevoir.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'y a pas de données sur l'administration de XARELTO à des femmes qui allaitent. Toutefois, comme XARELTO passe dans le lait des rates, il ne devrait être administré qu'après l'arrêt de l'allaitement (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie de la reproduction et du développement).

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Comme l'innocuité et l'efficacité des comprimés pelliculés XARELTO à 2,5 mg et 10 mg n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans, ces comprimés ne sont recommandés chez eux dans aucune indication.

Chez les sujets de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité de XARELTO n'ont pas été établies pour des indications autres que le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la TEV récurrente. XARELTO n'est donc pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans en dehors du traitement de la TEV et de la prévention de la TEV récurrente.

On a peu de données sur les enfants présentant une thrombose des sinus veineux cérébraux (TSVC) qui sont atteints d'une infection du système nerveux central. Le risque d'hémorragie doit être évalué avec soin avant et pendant le traitement par XARELTO.

La dose de XARELTO ne peut être déterminée de façon fiable et n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de six mois nés à moins de 37 semaines de gestation, pesant moins de 2,6 kg ou nourris par voie orale pendant moins de dix jours. XARELTO n'est donc pas recommandé chez ces enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âges (> 65 ans) : Le vieillissement est associé à un déclin de la fonction rénale. On a constaté que le vieillissement et le déclin de la fonction rénale produisaient une augmentation de l'exposition systémique au rivaroxaban, et donc du risque d'hémorragie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insuffisance rénale).

Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge. L'association de XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. à l'AAS doit être utilisée avec prudence chez les patients de 75 ans et plus qui souffrent de coronaropathie chronique, avec ou sans MAP, ou qui présentent une MAP symptomatique et sont exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM. Il faut évaluer régulièrement le rapport avantages-risques du traitement chez chaque patient.

XARELTO doit être administré avec prudence aux personnes âgées qui reçoivent des médicaments qui accroissent l'exposition systémique à XARELTO (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG

L'innocuité de XARELTO (rivaroxaban) à 10 mg a été évaluée au cours de trois essais de phase III à double insu, contrôlés par substance active et avec répartition aléatoire (RECORD 1, RECORD 2 et RECORD 3). Au cours de ces essais, 4 657 patients subissant une arthroplastie totale de la hanche (ATH) ou une arthroplastie totale du genou (ATG) ont été répartis au hasard pour recevoir XARELTO et 4 571 patients l'ont effectivement reçu.

Au cours des essais RECORD 1 et 2, 2 209 et 1 228 patients subissant une ATH ont respectivement été répartis au hasard pour recevoir XARELTO à 10 mg 1 f.p.j. Au cours de l'essai RECORD 1, les deux groupes ont été traités pendant 35 ± 4 jours après la chirurgie. Au cours de l'essai RECORD 2, les patients répartis au hasard pour recevoir XARELTO ont été traités pendant 35 ± 4 jours après la chirurgie et ceux répartis au hasard pour recevoir l'énoxaparine ont reçu un placebo du jour 12 ± 2 jours au jour 35 ± 4 jours après la chirurgie. Au cours de l'essai RECORD 3, 1 220 patients subissant une ATG ont été répartis au hasard pour recevoir XARELTO à 10 mg 1 f.p.j. et les deux groupes ont reçu le médicament à l'étude pendant 12 ± 2 jours après la chirurgie.

Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes

L'innocuité de XARELTO a été évaluée au cours de quatre essais de phase III menés auprès de 6 790 patients traités pendant jusqu'à 21 mois. Les patients ont reçu XARELTO à raison de 15 mg deux fois par jour pendant trois semaines, puis à raison de :

- 20 mg 1 f.p.j. (essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE) ou
- 20 mg 1 f.p.j. après au moins six mois de traitement de la TVP ou de l'EP (prolongation de l'essai EINSTEIN) ou
- 20 mg ou 10 mg 1 f.p.j. après au moins six mois de traitement de la TVP ou de l'EP (essai EINSTEIN CHOICE).

La durée moyenne du traitement a été de 194 jours au cours de l'essai EINSTEIN DVT, 183 jours au cours de l'essai EINSTEN PE, 188 jours au cours de la prolongation de l'essai EINSTEIN et 290 jours au cours de l'essai EINSTEIN CHOICE.

L'incidence des effets indésirables entraînant l'abandon de la prise du médicament à l'étude a été de 5,0 % chez les patients traités par XARELTO et 4,4 % chez ceux traités par l'association énoxaparine-antagoniste de la vitamine K (AVK) (données réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE), 6,5 % chez les patients traités par XARELTO et 3,4 % chez ceux du groupe placebo au cours de la prolongation de l'essai EINSTEIN et 4,5 % chez les patients traités par XARELTO à 10 mg, 4,5 % chez ceux traités par XARELTO à 20 mg et 4,2 % chez ceux traités par l'AAS au cours de l'essai EINSTEIN CHOICE.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire

Au cours de l'essai pivot à double insu ROCKET AF, mené dans 45 pays, un total de 14 264 sujets présentant une fibrillation auriculaire et exposés à l'AVC et à l'embolie systémique ont été répartis au hasard pour recevoir le rivaroxaban (7131 sujets) ou la warfarine (7133 sujets). Les patients ont reçu le comprimé XARELTO à 20 mg par voie orale 1 f.p.j. (15 mg par voie orale 1 f.p.j. en présence d'une insuffisance rénale modérée [Cl_{cr} : 30 à 49 mL/min]) ou une dose de warfarine produisant un INR de 2,0 à 3,0. L'innocuité a été évaluée chez les sujets répartis au hasard qui avaient pris au moins une dose du médicament à l'étude. Les analyses de l'innocuité ont porté sur un total de 14 236 sujets, soit 7 111 sujets traités par le rivaroxaban et 7 125 sujets traités par la warfarine. La durée médiane du traitement a été de 19 mois et la durée globale du traitement a été de jusqu'à 41 mois.

L'incidence des effets indésirables ayant entraîné un abandon permanent du traitement a été de 15,8 % dans le groupe traité par le rivaroxaban et de 15,2 % dans le groupe traité par la warfarine.

Prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec

ou sans MAP, ou prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM

Au cours de l'étude pivot de phase III COMPASS axée sur les événements, contrôlée et à plan factoriel partiel 3 x 2, on a randomisé 27 395 sujets pour recevoir XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. (9 152 sujets), XARELTO à 5 mg 2 f.p.j. seul (9 117 sujets) ou 100 mg d'AAS 1 f.p.j. (9 126 sujets). L'analyse en intention de traiter a porté sur tous les sujets randomisés. La durée médiane du traitement, indépendamment du médicament antithrombotique administré, a été de 615 jours et a été semblable dans les trois groupes traités.

L'incidence des effets indésirables apparus sous traitement ayant entraîné l'abandon permanent du traitement antithrombotique à l'étude a été de 3,4 % dans le groupe traité par XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. et 2,6 % dans le groupe traité par 100 mg d'AAS 1 f.p.j.

Hémorragie

En raison de son mode d'action pharmacologique, XARELTO peut être associé à un risque accru d'hémorragie occulte ou extériorisée de tout tissu ou organe (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hémorragie et Interactions médicamenteuses). Le risque d'hémorragie peut être accru chez certains patients, par exemple chez ceux qui présentent une hypertension artérielle sévère non maîtrisée et/ou qui prennent un médicament qui modifie l'hémostase (voir Tableau 5). Les signes, les symptômes et la gravité (dont le décès) varient selon le foyer et l'importance de l'hémorragie et/ou de l'anémie. Les manifestations possibles des complications hémorragiques sont faiblesse, pâleur, étourdissements, maux de tête, œdème inexpliqué, dyspnée et choc inexpliqué. Chez certains patients, en raison de l'anémie, on a observé des symptômes d'ischémie cardiaque comme douleur thoracique ou angine de poitrine. Des complications connues des hémorragies graves, telles que syndrome des loges et insuffisance rénale attribuable à une hypoperfusion, ont été signalées avec XARELTO. Il faut donc tenir compte du risque d'hémorragie quand on évalue l'état clinique de tout patient qui reçoit un anticoagulant.

Des hémorragies majeures ou graves peuvent survenir et, quel qu'en soit le foyer, peuvent être invalidantes, menacer le pronostic vital ou être mortelles.

Comme les profils des effets indésirables des populations de patients auxquelles XARELTO a été administré pour diverses indications ne sont pas interchangeables, le Tableau 6, le Tableau 7, le Tableau 8 et le Tableau 9 résument les données sur les hémorragies majeures et totales en fonction de l'indication, soit respectivement la prévention de la TEV après une ATH ou une ATG élective, le traitement de la TEV et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes, la prévention de l'AVC chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire et la prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde (IM), du décès d'origine cardiovasculaire (CV), de l'ischémie aiguë des membres (IAM) et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'événements indésirables majeurs touchant un membre (ÉIMM) ou d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires indésirables majeurs (ÉCCIM).

Tableau 6 – Essais RECORD 1, 2 et 3 (prévention de la TEV après une ATH ou une ATG) – Hémorragies survenues sous traitement (patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, avec décision centrale) chez les patients répartis au hasard pour recevoir XARELTO (à compter de 6 à 8 heures après la chirurgie) ou l'énoxaparine (à compter de 12 heures avant la chirurgie)

		Hémorragie majeure[a] n (%)	Hémorragie majeure, dont hémorragie de la plaie opératoire, associée à une chute du taux d'hémoglobine ou à une transfusion n (%)	Toute hémorragie (majeure ou non) n (%)
RECORD 1 (ATH)	XARELTO (N = 2 209) 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours	6 (0,3)	40 (1,8)	133 (6,0)
	Énoxaparine (N = 2 224) 40 mg par voie sous-cutanée 1 f.p.j. pendant 36 ± 4 jours	2 (0,1)	33 (1,5)	131 (5,9)
	Valeur *p*	0,18	0,41	0,90
RECORD 2 (ATH)	XARELTO (N = 1 228) 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours	1 (0,1)	23 (1,9)	81 (6,6)
	Énoxaparine (N = 1 229) 40 mg par voie sous-cutanée 1 f.p.j. pendant 12 ± 2 jours	1 (0,1)	19 (1,6)	68 (5,5)
	Valeur *p*	1,00	0,54	0,273
RECORD 3 (ATG)	XARELTO (N = 1 220) 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 12 ± 2 jours	7 (0,6)	21 (1,7)	60 (4,9)
	Énoxaparine (N = 1 239) 40 mg par voie sous-cutanée 1 f.p.j. pendant 13 ± 2 jours	6 (0,5)	17 (1,4)	60 (4,8)
	Valeur *p*	0,79	0,52	1,00
Analyses des résultats réunis (RECORD 1, 2 et 3)	XARELTO (N = 4 657)	14 (0,3)	84 (1,8)	274 (5,9)
	Énoxaparine (N = 4 692) 40 mg par voie sous-cutanée 1 f.p.j.	9 (0,2)	69 (1,5)	259 (5,5)
	Valeur *p*	0,31	0,22	0,48

a Étaient considérées majeures (1) les hémorragies mortelles, (2) les hémorragies d'un organe critique (p. ex. rétropéritonéales, intracrâniennes, intra-oculaires ou intrarachidiennes/ponctions hémorragiques), (3) les hémorragies exigeant une nouvelle opération, (4) les hémorragies cliniquement manifestes et autres que de la plaie opératoire associées à une chute de 2 g/dL ou plus du taux d'hémoglobine ou entraînant la transfusion d'au moins deux unités de sang entier ou de globules rouges concentrés.

Pour de plus amples détails, voir le Tableau 25 and Tableau 27.

Tableau 7 – Hémorragies survenues sous traitement et résultats – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, avec décision centrale – Données réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE et données de la prolongation de l'essai EINSTEIN et de l'essai EINSTEIN CHOICE (traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes)

Hémorragie	Données réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE			Prolongation de l'essai EINSTEIN		Essai EINSTEIN CHOICE		
	XARELTO N = 4 130	Énox-AVK N = 4 116	RR (IC de 95 %) valeur *p* pour la supériorité	20 mg 1 f.p.j. N = 598	Placebo N = 590	XARELTO 10 mg N = 1 127	XARELTO 20 mg N = 1 107	AAS 100 mg N = 1 131
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hémorragie majeure et hémorragie non majeure cliniquement significative[a]	388 (9,4)	412 (10,0)	0,93 (0,81-1,06) *p* = 0,27	36 (6,0)	7 (1,2)	27 (2,4)	36 (3,3)	23 (2,0)
Hémorragie majeure[b]	40 (1,0)	72 (1,7)	0,54 (0,37-0,80) p = 0,0018*	4 (0,7)	0	5 (0,4)	6 (0,5)	3 (0,3)
Hémorragie mortelle	3 (< 0,1)	8 (0,2)	-	0	0	0	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Hémorragie intracrânienne	2 (< 0,1)	4 (< 0,1)	-	0	0	0	0	1 (< 0,1)
Hémorragie non mortelle d'un organe critique	10 (0,2)	29 (0,7)	-	0	0	2 (0,2)	4 (0,4)	1 (< 0,1)
Hémorragie intracrânienne	3 (< 0,1)	10 (0,2)	-	0	0	1 (< 0,1)	3 (0,3)	1 (< 0,1)
Hémorragie non mortelle autre que d'un organe critique (chute du taux d'Hb de ≥ 2 g/dL et/ou transfusion de ≥ 2 unités de sang)	27 (0,7)	37 (0,9)	-	4	0	3 (0,3)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Hémorragie digestive	12 (0,3)	20 (0,5)	-	3	0	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Hémorragie non majeure cliniquement significative	357 (8,6)	357 (8,7)	0,99 (0,85-1,14) p = 0,84	32 (5,4)	7 (1,2)	22 (2,0)	30 (2,7)	20 (1,8)

a Principal critère d'évaluation de l'innocuité des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE

b Principal critère d'évaluation de l'innocuité de la prolongation de l'essai EINSTEIN et de l'essai EINSTEIN CHOICE. L'hémorragie majeure était définie comme une hémorragie manifeste associée à une chute de 2 g/dL ou plus du taux d'hémoglobine; entraînant la transfusion d'au moins deux unités de globules rouges concentrés ou de sang entier; d'un organe critique (intracrânienne, intra-oculaire, péricardique, intra-articulaire, intramusculaire avec syndrome des loges, rétropéritonéale); contribuant au décès. Certains sujets de la prolongation de l'essai EINSTEIN ont présenté plus d'une hémorragie.

* Statistiquement significatif à une variable nominale de 0,05

Voir les définitions qui suivent le Tableau 6.

Selon les données réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE, une hémorragie non majeure cliniquement significative d'une membrane muqueuse est survenue chez 7,2 % des patients traités par XARELTO et 6,0 % de ceux traités par l'association énoxaparine-AVK. Une hémorragie majeure d'une membrane muqueuse a été observée chez 0,6 % des patients traités par XARELTO et 0,7 % de ceux traités par l'association énoxaparine-AVK.

Tableau 8 – Délai de survenue de la première hémorragie pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF (prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire) – Analyse de l'innocuité

	XARELTO	Warfarine	
	n (%/année)	n (%/année)	RR (IC de 95 %); valeur *p*
Hémorragie majeure et hémorragie non majeure cliniquement significative	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96, 1,11); 0,442
Hémorragie majeure[a]	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90, 1,20); 0,576
Chute du taux d'hémoglobine	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03, 1,44); 0,019*
Transfusion (> 2 unités)	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01, 1,55); 0,044*
Hémorragie d'un organe critique	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53, 0,91); 0,007*
Hémorragie intracrânienne	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47, 0,94); 0,019*
Hémorragie mortelle	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31, 0,79); 0,003*
Hémorragie non majeure cliniquement significative	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96, 1,13); 0,345

a Voir les définitions qui suivent le Tableau 6 et le Tableau 7.

* Statistiquement significatif à une variable nominale de 0,05 (intervalle de confiance bilatéral)

Pour de plus amples détails, voir le Tableau 36, le Tableau 40 et le Tableau 42.

Les hémorragies majeures des muqueuses ont été plus courantes dans le groupe traité par XARELTO (2,4 %/année) que dans le groupe traité par la warfarine (1,6 %/année; RR : 1,52 [1,25, 1,83], $p < 0,001$). La plupart des hémorragies majeures des muqueuses étaient digestives.

Des hémorragies intracrâniennes et des hémorragies digestives hautes ayant entraîné le décès ont respectivement été observées chez 24 patients sur 55 (43,6 %) et 1 patient sur 204 (0,5 %) traités par XARELTO et chez 42 patients sur 84 (50,0 %) et 3 patients sur 125 (2,4 %) traités par la warfarine.

Tableau 9 – COMPASS (patients atteints de coronaropathie chronique, avec ou sans MAP, ou patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM) – Délai de survenue de la première hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH ou de la première hémorragie mineure[a] (analyse en intention de traiter)

Population étudiée	**Patients atteints de coronaropathie ou de MAP[b]**		
Schéma posologique	**XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. N = 9 152**	**100 mg d'AAS 1 f.p.j. N = 9 126**	**RR (IC de 95 %) valeur *p*[c]**
Critère primaire d'évaluation de l'innocuité : Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	288 (3,1 %)	170 (1,9 %)	1,70 (1,40 à 2,05) *p* < 0,00001*
- Hémorragie mortelle	15 (0,2 %)	10 (0,1 %)	1,49 (0,67 à 3,33) *p* = 0,32164
- Hémorragie symptomatique d'un organe critique (non mortelle)	63 (0,7 %)	49 (0,5 %)	1,28 (0,88 à 1,86) *p* = 0,19679
- Hémorragie de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération (non mortelle et autre que d'un organe critique)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49 à 3,14) *p* = 0,65119
- Hémorragie menant à l'hospitalisation (hémorragie non mortelle, autre que d'un organe critique et n'exigeant pas de nouvelle opération)	208 (2,3 %)	109 (1,2 %)	1,91 (1,51 à 2,41) *p* < 0,00001*
- Avec séjour à l'hôpital	172 (1,9 %)	90 (1,0 %)	1,91 (1,48 à 2,46) *p* < 0,00001*
- Avec congé le jour même[d]	36 (0,4 %)	21 (0,2 %)	1,70 (0,99 à 2,92) *p* = 0,04983
Hémorragie digestive majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	140 (1,5 %)	65 (0,7 %)	2,15 (1,60 à 2,89) *p* < 0,00001*
Hémorragie intracrânienne majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	28 (0,3 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67 à 2,00) *p* = 0,59858
Hémorragie mineure	838 (9,2 %)	503 (5,5 %)	1,70 (1,52 à 1,90) *p* < 0,001*

a Pour chaque événement, on tient compte de la première occurrence par patient. Les événements suivants du même type ne sont donc pas présentés.

b Population en intention de traiter, analyses primaires

c XARELTO à 2,5 mg en association à 100 mg d'AAS par rapport à 100 mg d'AAS; valeur *p* selon le test de Mantel-Haenszel

d Hospitalisation ou traitement dans un centre de soins actifs avec renvoi du patient chez lui le même jour

f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance

L'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) est définie comme une hémorragie mortelle, une hémorragie symptomatique d'une région ou d'un organe critique, une hémorragie de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération ou une hémorragie menant à l'hospitalisation.

- Le tableau tient compte des hémorragies classées comme majeures selon le processus décisionnel.
- Chaque événement figure uniquement dans la catégorie hiérarchique la plus grave (hémorragie mortelle, hémorragie d'un organe critique, hémorragie de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération, hémorragie menant à l'hospitalisation).

* Statistiquement significatif à une variable nominale de 0,05 (intervalle de confiance bilatéral)

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Le Tableau 10 présente les effets indésirables les plus courants survenus sous traitement au cours des trois essais pivots de phase III sur la prévention de la TEV après une ATH ou une ATG élective.

Tableau 10 – Réactions indésirables au médicament survenues sous traitement chez plus de 1 % des patients de tout groupe – Données réunies des essais RECORD 1, 2 et 3 (prévention de la TEV après une ATH ou une ATG) – Analyse des patients chez qui l'innocuité a pu être évaluée[a])

	XARELTO (N = 4 571)		Énoxaparine (N = 4 601)	
	n	(%)	n	(%)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Thrombocytose (dont augmentation du nombre de plaquettes)	77	(1,68)	86	(1,87)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	402	(8,79)	402	(8,74)
Diarrhée	101	(2,21)	134	(2,91)
Douleur abdominale et gastro-intestinale (dont douleur abdominale haute et malaise d'estomac)	88	(1,93)	88	(1,91)
Dyspepsie (dont malaise épigastrique)	40	(0,88)	49	(1,06)
Vomissements	371	(8,12)	392	(8,52)
Constipation	293	(6,41)	319	(6,93)
Troubles généraux et du point d'administration				
Fièvre	420	(9,19)	427	(9,28)
Perte générale de force et d'énergie (dont asthénie et fatigue)	56	(1,23)	45	(0,98)
Œdème périphérique	190	(4,16)	160	(3,48)
Lésions, intoxications et complications postopératoires				
Anémie (y compris selon les résultats des examens de laboratoire)	263	(5,75)	292	(6,35)
Hémorragie postopératoire	200	(4,38)	192	(4,17)
Suintement de la plaie	125	(2,73)	92	(2,00)
Investigations				
Augmentation du taux de LDH	37	(0,81)	49	(1,06)
Augmentation des taux de transaminases	123	(2,69)	190	(4,13)
Augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase	74	(1,62)	121	(2,63)
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	35	(0,77)	56	(1,22)
Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os				
Douleur des membres	74	(1,62)	55	(1,20)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	149	(3,26)	142	(3,09)
Maux de tête	105	(2,30)	96	(2,09)
Syncope (dont perte de conscience)	71	(1,55)	37	(0,80)

	XARELTO (N = 4 571) n	(%)	Énoxaparine (N = 4 601) n	(%)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Prurit (dont rares cas de prurit généralisé)	97	(2,12)	73	(1,59)
Rash	56	(1,23)	57	(1,24)
Troubles vasculaires				
Hypotension (dont baisse de la tension artérielle)	146	(3,19)	147	(3,19)
Hématome	47	(1,03)	53	(1,15)

Remarque : Incidence = nombre de patients ayant signalé l'effet indésirable/nombre de patients à risque (soit nombre de patients dans la population de référence)
Ne sont donnés que les effets indésirables survenus sous traitement jusqu'à deux jours après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude.

a Commencée après l'administration par voie orale du médicament à l'étude (XARELTO ou comprimé placebo apparié)

Le Tableau 11 présente les effets indésirables les plus courants survenus sous traitement qui ont été signalés par les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée au cours des trois essais de phase III sur le traitement de la TEV et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes.

Tableau 11 – Réactions indésirables survenues sous traitement chez plus de 1 % des patients de tout groupe – Données réunies des essais EINSTEIN DVT (11702 DVT) et EINSTEIN PE (11702 PE) et données de la prolongation de l'essai EINSTEIN (11899) et de l'essai EINSTEIN CHOICE (16416)[b] (traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes) – Analyse de l'innocuité

	Données réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE		Prolongation de l'essai EINSTEIN		Essai EINSTEIN CHOICE		
	XARELTO (N = 4 130) n (%)	ÉNOXAPARINE-AVK (N = 4 116) n (%)	XARELTO (N = 598) n (%)	Placebo (N = 590) n (%)	XARELTO 10 mg (N = 1 127) n (%)	XARELTO 20 mg (N = 1 107) n (%)	AAS 100 mg (N = 1 131) n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique							
Anémie	84 (2,03)	62 (1,51)	4 (0,67)	2 (0,34)	1 (< 0,1)	3 (0,3)	0
Troubles cardiaques							
Tachycardie	55 (1,33)	43 (1,04)	2 (0,33)	0	0	1 (< 0,1)	0
Troubles oculaires							
Hémorragie conjonctivale	39 (0,94)	47 (1,14)	6 (1,00)	0	2 (0,2)	6 (0,5)	4 (0,4)
Troubles gastro-intestinaux							
Hémorragie gingivale	93 (2,25)	104 (2,53)	11 (1,84)	2 (0,34)	14 (1,2)	28 (2,5)	12 (1,1)
Hémorragie rectale	90 (2,18)	56 (1,36)	4 (0,67)	4 (0,68)	9 (0,8)	6 (0,2)	7 (0,6)
Douleur abdominale	69 (1,67)	53 (1,29)	2 (0,33)	7 (1,19)	1 (< 0,1)	3 (0,3)	2 (0,2)
Douleur abdominale haute	71 (1,72)	50 (1,21)	10 (1,67)	1 (0,17)	2 (0,2)	2 (0,2)	5 (0,4)
Constipation	187 (4,53)	174 (4,23)	6 (1,00)	5 (0,85)	2 (0,2)	0	7 (0,6)
Diarrhée	179 (4,33)	164 (3,98)	7 (1,17)	8 (1,36)	4 (0,4)	4 (0,4)	1 (< 0,1)
Dyspepsie	60 (1,45)	54 (1,31)	8 (1,34)	4 (0,68)	1 (< 0,1)	3 (0,3)	4 (0,4)

	Données réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE		Prolongation de l'essai EINSTEIN		Essai EINSTEIN CHOICE		
	XARELTO (N = 4 130) n (%)	ÉNOXAPARINE-AVK (N = 4 116) n (%)	XARELTO (N = 598) n (%)	Placebo (N = 590) n (%)	XARELTO 10 mg (N = 1 127) n (%)	XARELTO 20 mg (N = 1 107) n (%)	AAS 100 mg (N = 1 131) n (%)
Nausées	153 (3,70)	160 (3,89)	7 (1,17)	6 (1,02)	3 (0,3)	3 (0,3)	2 (0,2)
Vomissements	69 (1,67)	96 (2,33)	3 (0,50)	6 (1,02)	0	4 (0,4)	2 (0,2)
Troubles généraux et du point d'administration							
Pyrexie	111 (2,69)	108 (2,62)	5 (0,84)	7 (1,19)	1 (< 0,1)	2 (0,2)	0
Œdème périphérique	128 (3,10)	135 (3,28)	13 (2,17)	17 (2,88)	0	0	1 (< 0,1)
Asthénie	61 (1,48)	60 (1,46)	4 (0,67)	6 (1,02)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Fatigue	90 (2,18)	68 (1,65)	6 (1,00)	3 (0,51)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)	3 (0,3)
Lésions, intoxications et complications postopératoires							
Hémorragie de la plaie	59 (1,43)	65 (1,58)	11 (1,84)	7 (1,19)	11 (1,0)	11 (1,0)	8 (0,7)
Contusion	145 (3,51)	197 (4,79)	19 (3,18)	16 (2,71)	0	2 (0,2)	0
Hématome sous-cutané	44 (1,07)	61 (1,48)	0	2 (0,34)	33 (2,9)	24 (2,2)	33 (2,9)
Investigations							
Augmentation du taux d'alanine-aminotransférase[c]	72 (1,74)	129 (3,13)	2 (0,33)	4 (0,68)	-	-	-
Augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase[c]	32 (0,77)	44 (1,07)	4 (0,67)	3 (0,51)	-	-	-
Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os							
Douleur des membres	230 (5,57)	221 (5,37)	29 (4,85)	35 (5,93)	4 (0,4)	2 (0,2)	1 (< 0,1)
Troubles du système nerveux							
Maux de tête	284 (6,88)	242 (5,88)	18 (3,01)	15 (2,54)	3 (0,3)	4 (0,4)	3 (0,3)
Étourdissements	102 (2,47)	108 (2,62)	6 (1,00)	8 (1,36)	5 (0,4)	4 (0,4)	3 (0,3)
Troubles rénaux et urinaires							
Hématurie	111 (2,69)	113 (2,75)	13 (2,17)	2 (0,34)	0	3 (0,3)	0

	Données réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE		Prolongation de l'essai EINSTEIN		Essai EINSTEIN CHOICE		
	XARELTO (N = 4 130) n (%)	ÉNOXAPARINE-AVK (N = 4 116) n (%)	XARELTO (N = 598) n (%)	Placebo (N = 590) n (%)	XARELTO 10 mg (N = 1 127) n (%)	XARELTO 20 mg (N = 1 107) n (%)	AAS 100 mg (N = 1 131) n (%)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins							
Ménorragie[a]	122 (2,95)	64 (1,55)	5 (0,84)	2 (0,34)	10 (0,9)	15 (1,4)	2 (0,2)
Hémorragie vaginale	54 (1,31)	23 (0,56)	1 (0,17)	5 (0,85)	4 (0,4)	5 (0,5)	2 (0,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux							
Épistaxis	307 (7,43)	271 (6,58)	24 (4,01)	11 (1,86)	41 (3,6)	41 (3,7)	29 (2,6)
Hémoptysie	100 (2,42)	98 (2,38)	1 (0,17)	1 (0,17)	0	6 (0,5)	1 (< 0,1)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés							
Prurit	83 (2,01)	58 (1,41)	2 (0,33)	2 (0,34)	8 (0,7)	3 (0,3)	3 (0,3)
Rash	97 (2,35)	89 (2,16)	5 (0,84)	7 (1,19)	5 (0,4)	3 (0,3)	4 (0,4)
Troubles vasculaires							
Hématome	91 (2,20)	150 (3,64)	7 (1,17)	8 (1,36)	0	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)

Remarques : Pourcentages calculés en utilisant le nombre de sujets de chaque groupe comme dénominateur
Incidence selon le nombre de sujets et non le nombre d'événements
Réactions survenues sous traitement (données réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE) = réactions survenues après la répartition aléatoire et jusqu'à deux jours après la prise de la dernière dose du médicament à l'étude
Réactions survenues sous traitement (prolongation de l'essai EINSTEIN) = réactions survenues après la prise de la première dose et jusqu'à deux jours après la prise de la dernière dose du médicament à l'étude

a La ménorragie a été très courante avec le rivaroxaban chez les femmes de moins de 55 ans, selon les données réunies des essais 11702 DVT et 11702 PE.

b Le protocole prévoyait la collecte ciblée des effets indésirables (EI), c'est-à-dire que tous les effets indésirables graves (EIG), tous les EI présentant un intérêt particulier, qu'ils soient graves ou non, tous les EI non graves entraînant l'abandon permanent du médicament à l'étude et toutes les grossesses (et leurs résultats) survenant chez une patiente ou la partenaire d'un patient devaient être notés dans le formulaire d'exposé de cas électronique et signalés à la Pharmacovigilance dans les 24 heures. Les investigateurs pouvaient noter dans le formulaire d'exposé de cas électronique les EI qu'ils jugeaient importants.

c Pas de données pour l'essai Einstein CHOICE, car le dosage de l'AST et de l'ALT n'était pas prévu, mais effectué au besoin au cours de cette étude.

Le Tableau 12 présente les réactions indésirables au médicament les plus courantes survenues sous traitement au cours de l'essai de phase III EINSTEIN Junior sur le traitement de la TEV et la prévention de la TEV récurrente chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons, les tout-petits, les enfants et les adolescents (moins de 18 ans).

Tableau 12 – Réactions indésirables au médicament survenues sous traitement chez au moins 1 % des sujets de tout groupe traité au cours de l'essai de phase III EINSTEIN Junior (14372) – Analyse de l'innocuité

	XARELTO (n = 329)		Médicament de comparaison (n = 162)	
	n	(%)	n	(%)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Risque accru d'ecchymoses	1	(0,3 %)	2	(1,2 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Hémorragie gingivale	10	(3,0 %)	0	0
Troubles généraux et du point d'administration				
Ecchymose au point d'injection	0	0	2	(1,2 %)
Hémorragie au point de piqûre	0	0	4	(2,5 %)
Lésions, intoxications et complications postopératoires				
Contusion	9	(2,7 %)	1	(0,6 %)
Hématome sous-cutané	7	(2,1 %)	0	0
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins				
Ménorragie	20	(6,1 %)	4	(2,5 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Épistaxis	20	(6,1 %)	8	(4,9 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Alopécie	4	(1,2 %)	1	(0,6 %)

Remarques : Incidence selon le nombre de sujets et non le nombre d'événements
Les sujets ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque terme privilégié ou toute classe de systèmes d'organes primaire.
Réactions survenues sous traitement = réactions survenues après la randomisation et jusqu'à deux jours après la prise de la dernière dose du médicament à l'étude

Le Tableau 13 présente les réactions indésirables au médicament les plus courantes survenues sous traitement au cours de l'essai pivot de phase III (essai ROCKET AF) sur la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire.

Tableau 13 – Réactions indésirables au médicament survenues sous traitement chez plus de 1 % des sujets de tout groupe traité au cours de l'essai ROCKET AF (prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire) – Analyse de l'innocuité

	XARELTO (N = 7 111)		Warfarine (N = 7 125)	
	n	(%)	n	(%)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Anémie	219	(3,08)	143	(2,01)
Troubles oculaires				
Hémorragie conjonctivale	104	(1,46)	151	(2,12)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	379	(5,33)	397	(5,57)
Saignement gingival	263	(3,70)	155	(2,18)
Nausées	194	(2,73)	153	(2,15)
Hémorragie rectale	149	(2,10)	102	(1,43)
Douleur abdominale haute	127	(1,79)	120	(1,68)
Vomissements	114	(1,60)	111	(1,56)
Dyspepsie	111	(1,56)	91	(1,28)
Douleur abdominale	107	(1,50)	118	(1,66)
Hémorragie digestive	100	(1,41)	70	(0,98)
Troubles généraux et du point d'administration				
Œdème périphérique	435	(6,12)	444	(6,23)
Fatigue	223	(3,14)	221	(3,10)
Asthénie	125	(1,76)	106	(1,49)
Pyrexie	72	(1,01)	87	(1,22)
Lésions, intoxications et complications postopératoires				
Contusion	196	(2,76)	291	(4,08)
Investigations				
Augmentation du taux d'alanine-aminotransférase	144	(2,03)	112	(1,57)
Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os				
Douleur des membres	191	(2,69)	208	(2,92)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	433	(6,09)	449	(6,30)
Maux de tête	324	(4,56)	363	(5,09)
Syncope	130	(1,83)	108	(1,52)
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	296	(4,16)	242	(3,40)
Troubles des voies respiratoires				
Épistaxis	721	(10,14)	609	(8,55)
Hémoptysie	99	(1,39)	100	(1,40)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Ecchymose	159	(2,24)	234	(3,28)
Prurit	120	(1,69)	118	(1,66)
Rash	112	(1,58)	129	(1,81)
Troubles vasculaires				
Hématome	216	(3,04)	330	(4,63)
Hypotension	141	(1,98)	130	(1,82)

Remarques : Incidence selon le nombre de sujets et non le nombre d'événements
Les réactions survenues sous traitement sont celles qui surviennent après la prise de la première dose et jusqu'à deux jours après la prise de la dernière dose du médicament à l'étude.

Le Tableau 14 présente les réactions indésirables au médicament les plus courantes survenues sous traitement au cours de l'étude pivot de phase III (COMPASS). Le protocole de l'étude COMPASS prévoyait la collecte des données sur l'innocuité au moyen d'une approche sélective (ou ciblée). Par conséquent, les événements-cibles relatifs à l'efficacité et à l'innocuité et les événements qu'on s'attend à observer dans cette population selon le protocole de l'étude n'ont pas été déclarés comme des effets indésirables (EI) ou comme des EI graves (EIG), mais ont été consignés sur la fiche d'observations électronique correspondante. Les EI et EIG survenus sous traitement figurent ci-dessous.

Tableau 14 – Réactions indésirables au médicament survenues sous traitement chez plus de 1 % des sujets de tout groupe traité au cours de l'étude COMPASS (patients atteints de coronaropathie chronique, avec ou sans MAP, ou patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM) – Analyse de l'innocuité

	XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. (n = 9 134)		100 mg d'AAS (n = 9 107)	
	n	(%)	n	(%)
Infections et infestations				
Infection virale des voies respiratoires supérieures	187	2,0 %	193	2,1 %

Remarque : Incidence selon le nombre de sujets et non le nombre d'événements

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

L'évaluation de l'innocuité est fondée sur les données sur l'innocuité obtenues au cours de trois essais ouverts contrôlés par substance active, soit deux de phase II et un de phase III, menés auprès de 412 patients de 0 à moins de 18 ans atteint de TEV. Pour ce qui est de l'innocuité, XARELTO et le médicament de comparaison ont en général été semblables dans les divers groupes d'âge. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les 412 enfants traités par le rivaroxaban a été semblable à celui observé chez les adultes et uniforme d'un sous-groupe d'âge à l'autre, mais l'évaluation est limitée par le petit nombre de patients.

Chez les enfants atteints de TEV, les maux de tête (très courants, 16,7 %), la fièvre (très courante, 11,7 %), l'épistaxis (très courante, 11,2 %), les vomissements (très courants, 10,7 %), la tachycardie (courante, 1,5 %), l'augmentation du taux de bilirubine (courante, 1,5 %) et l'augmentation du taux de bilirubine conjuguée (peu courante, 0,7 %) ont été signalés plus souvent que chez les adultes. Comme chez les adultes, la ménorragie a été observée chez 6,6 % (réaction indésirable courante) chez les adolescentes ayant eu leurs premières règles. La thrombocytopénie, qui a été observée depuis la commercialisation chez les adultes, a été courante (4,6 %) au cours des essais cliniques pédiatriques. Les réactions indésirables au médicament chez les enfants ont surtout été légères ou modérées.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Sauf indication contraire, l'incidence est de 0,1 % à moins de 1 %.

Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG élective

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche, hémorragie des voies gastro-intestinales (dont saignement gingival, hémorragie rectale, hématémèse)

Troubles généraux et du point d'administration : malaise, œdème localisé

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique (≥ 0,01 % à < 0,1 %)

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, anaphylaxie, œdème et œdème de Quincke allergiques, dermatite allergique

Investigations : augmentation du taux de bilirubine conjuguée (avec ou sans augmentation concomitante du taux d'ALT) (≥ 0,01 % à < 0,1 %), augmentation du taux de bilirubine dans le sang, augmentation du taux d'amylase, augmentation du taux de lipase

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale (dont augmentation de la créatinine sérique et du taux d'urée sanguine)

Troubles des voies respiratoires : épistaxis

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : contusion, urticaire (dont rares cas d'urticaire généralisée)

Troubles vasculaires : hémorragie des voies génito-urinaires

Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes

Sauf indication contraire, l'incidence est de 0,1 % à moins de 1 % (données réunies des essais EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE et de la prolongation de l'essai EINSTEIN). Les sujets des essais EINSTEIN DVT ou EINSTEIN PE qui ont participé à la prolongation de l'essai EINSTEIN ne sont comptés qu'une seule fois (N = 4 556).

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles gastro-intestinaux : hémorragie digestive, émission de selles sanglantes, hémorragie hémorroïdaire, méléna, hémorragie buccale, gêne abdominale, douleur abdominale basse, sécheresse de la bouche

Troubles généraux et du point d'administration : asthénie, sensation anormale, malaise

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Lésions, intoxications et complications postopératoires : hémorragie postopératoire, hématome traumatique, hémorragie traumatique, hématome sous-cutané

Investigations : diminution du taux d'hémoglobine, augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase, anomalie des tests hépatiques, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation des taux de transaminases, augmentation du taux de bilirubine dans le sang, augmentation du taux de bilirubine conjuguée (avec ou sans augmentation concomitante du taux d'ALT), augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang

Troubles du système nerveux : syncope, hémorragie cérébrale et intracrânienne (≥ 0,01 % à < 0,1 %)

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : ménométrorragie, métrorragie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : urticaire, ecchymose, hémorragie cutanée, eczéma allergique (≥ 0,0 1% à < 0,1 %)

Troubles vasculaires : hypotension

Au cours d'autres essais cliniques sur XARELTO, des cas de pseudo-anévrisme vasculaire ont été observés après une intervention percutanée. De très rares cas d'hémorragie surrénalienne ont été signalés.

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons, les tout-petits, les enfants et les adolescents (moins de 18 ans)

Troubles du sang et du système lymphatique : diathèse hémorragique, risque accru d'ecchymose

Troubles oculaires : hémorragie rétinienne

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, diarrhée hémorragique, entérocolite hémorragique, hémorragie gastrique, hémorragie buccale, nausées, vomissements

Troubles généraux et du point d'administration : hémorragie au point d'insertion d'un cathéter, fatigue, sensation anormale, sensation de froid

Troubles hépatobiliaires : trouble de la vésicule biliaire, anomalie de la fonction hépatique

Infections et infestations : herpès buccal

Lésions, intoxications et complications postopératoires : surdosage accidentel, sous-dosage accidentel, hémorragie au point d'incision, hémorragie opératoire, hémorragie au site de la stomie, hémorragie de la plaie

Investigations : prolongement du temps de céphaline activé, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de bilirubine dans le sang, augmentation du taux de D-dimères de la fibrine, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, augmentation des enzymes hépatiques, prolongation du temps de prothrombine, prise de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : réduction de l'appétit

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie

Troubles du système nerveux : étourdissements, maux de tête, paresthésie, crise d'épilepsie

Troubles rénaux et urinaires : hématurie, hémorragie de la vessie, rétention urinaire

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : dysménorrhée, métrorragie, hémorragie vaginale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hémorragie pulmonaire

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : pelade, dermatite allergique, rash, hémorragie cutanée

Troubles vasculaires : hémorragie

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles oculaires : hémorragie oculaire, hémorragie vitréenne

Troubles gastro-intestinaux : méléna, hémorragie digestive haute, hémorragie hémorroïdaire, émission de selles sanglantes, hémorragie buccale, hémorragie digestive basse, hémorragie anale, hémorragie

ulcéreuse gastrique, gastrite hémorragique, hémorragie gastrique, hématémèse, gêne abdominale, douleur abdominale basse, sécheresse de la bouche

Troubles généraux et du point d'administration : malaise

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique, hyperbilirubinémie, ictère (≥ 0,01 % à < 0,1 %)

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, anaphylaxie (≥ 0,01 % à < 0,1 %), œdème et œdème de Quincke allergiques

Lésions, intoxications et complications postopératoires : hémorragie postopératoire, hémorragie de la plaie, hématome traumatique, hémorragie au point d'incision, hématome sous-dural, hématome sous-cutané, hématome périorbitaire

Investigations : diminution du taux d'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, augmentation du taux de bilirubine dans le sang, anomalie des tests hépatiques, augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase, augmentation des enzymes hépatiques, présence de sang dans l'urine, diminution de la clairance rénale de la créatinine, augmentation de la créatininémie, augmentation du taux d'urée sanguine, augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang, augmentation du taux de lipase, augmentation du taux de bilirubine conjuguée (avec ou sans augmentation concomitante du taux d'ALT) (≥ 0,01 % à < 0,1 %)

Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os : hémarthrose, hémorragie musculaire (≥ 0,01 % à < 0,1 %)

Troubles du système nerveux : perte de conscience, AVC hémorragique, hémorragie intracrânienne

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale

Troubles de l'appareil reproducteur : hémorragie vaginale, métrorragie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : eczéma allergique, rash prurigineux, rash érythémateux, rash généralisé, prurit généralisé, urticaire, hémorragie cutanée

Troubles vasculaires : hémorragie, saignement des varices

Prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM

Troubles du sang et du système lymphatique : anémie

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Troubles oculaires : cataracte, hémorragie conjonctivale

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, constipation, caries dentaires, diarrhée, dyspepsie, gastrite, saignement des gencives, gros polype intestinal, saignement des lèvres, méléna, nausées, stomatite

Troubles généraux et du point d'administration : douleur thoracique

Infections et infestations : bronchite, cellulite, gastroentérite, zona, grippe, parodontite, pharyngite, pneumonie, septicémie

Lésions, intoxications et complications postopératoires : confusion

Investigations : présence de sang occulte

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie, mal de dos, sténose rachidienne lombaire, douleur musculo-squelettique, arthrose, douleur des membres, arthrose rachidienne

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont kystes et polypes) : néoplasme pulmonaire malin, cancer de la prostate

Troubles du système nerveux : étourdissements, maux de tête

Troubles rénaux et urinaires : lésion rénale aiguë, hématurie, insuffisance rénale

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : hyperplasie bénigne de la prostate

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, hémoptysie, inflammation des voies respiratoires supérieures

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : eczéma, hémorragie sous-cutanée, prurit, rash urticarien

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Au cours des essais cliniques de phase III sur la prévention de la TEV, le traitement de la TEV et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes, ainsi que la prévention de l'AVC chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire, l'incidence des augmentations des taux de transaminases a été semblable dans les groupes traités par XARELTO et ceux traités par les médicaments de comparaison (voir Tableau 10, Tableau 11 et Tableau 13, ci-dessus).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées après la commercialisation de XARELTO. La déclaration de ces réactions étant volontaire et la population, de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence d'une façon fiable ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles du sang et du système lymphatique : agranulocytose, thrombocytopénie

Troubles hépatobiliaires : cholestase, hépatite (y compris lésions hépatocellulaires)

Troubles du système immunitaire : anaphylaxie, œdème et œdème de Quincke allergiques (avec ou sans urticaire)

Troubles rénaux et urinaires : néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonie à éosinophiles

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome de Stevens-Johnson; réactions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les études sur les interactions médicamenteuses n'ont été menées qu'auprès d'adultes. On ne connaît pas l'importance des interactions chez les enfants. On doit tenir compte des renseignements qui figurent ci-dessous chez les enfants (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

XARELTO (rivaroxaban) n'inhibe pas et n'induit pas l'isoenzyme CYP 3A4 ni aucune autre des principales isoenzymes du CYP.

L'administration concomitante d'un médicament qui modifie l'hémostase accroît le risque d'hémorragie. La prudence s'impose chez les patients qui sont aussi traités par des médicaments qui modifient l'hémostase, tels que les AINS, l'acide acétylsalicylique et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. En raison du risque accru d'hémorragie, il faut en général éviter l'administration concomitante d'autres anticoagulants (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hémorragie).

9.4 Interactions médicament-médicament

XARELTO est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent par voie générale un traitement concomitant par un puissant inhibiteur tant de l'isoenzyme CYP 3A4 que de la gp-P, tel que le cobicistat, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole ou le ritonavir. Ces médicaments peuvent accroître de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques de XARELTO (elles peuvent être en moyenne 2,6 fois plus élevées), ce qui peut augmenter le risque d'hémorragie. Le fluconazole, un antifongique azolé qui est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, a moins d'effet sur l'exposition au rivaroxaban et peut donc être administré avec XARELTO avec prudence (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Au cours de l'essai clinique ROCKET AF, qui a été mené auprès de patients présentant une fibrillation auriculaire, l'hémorragie majeure n'a pas semblé être plus fréquente chez les patients qui recevaient l'amiodarone, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, en association au rivaroxaban.

Avec les médicaments qui produisent une forte inhibition de seulement une des voies d'élimination de XARELTO, soit l'isoenzyme CYP 3A4 ou la gp-P, on s'attend à une moindre augmentation des concentrations plasmatiques de XARELTO. L'augmentation prévue n'est pas considérée pertinente sur le plan clinique (voir Tableau 15).

Tableau 15 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe et dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire
Antifongique azolé : kétoconazole	EC	L'administration concomitante de XARELTO et de kétoconazole (400 mg 1 f.p.j.), un antifongique azolé et puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P, a multiplié par 2,6 l'ASC moyenne à l'état d'équilibre de XARELTO et par 1,7 la C_{max} moyenne de XARELTO, ce qui a produit des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques de XARELTO.	**XARELTO est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent le kétoconazole par voie générale** (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses et Insuffisance rénale).

Classe et dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire
cobicistat	ÉC	Le cobicistat est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P. L'administration concomitante de XARELTO et de cobicistat peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de rivaroxaban et, partant, une augmentation du risque d'hémorragie.	**XARELTO est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent le cobicistat par voie générale** (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).
dronédarone	ÉC	Au cours d'une étude de cohorte rétrospective menée à partir de la base de données américaine Truven Health MarketScan, le risque d'hémorragie, surtout d'hémorragie digestive, diagnostiquée selon la CIM et ayant entraîné une hospitalisation ou une visite au service des urgences a été significativement plus élevé chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui recevaient un traitement concomitant par le rivaroxaban et la dronédarone que chez ceux qui recevaient le rivaroxaban seul.	La dronédarone ne doit pas être utilisée avec XARELTO, car elle peut augmenter l'exposition à XARELTO en inhibant la gp-P et l'isoenzyme CYP 3A4 et, partant, accroître le risque d'hémorragie.
fluconazole	EC	L'administration de fluconazole (400 mg 1 f.p.j.), inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, a multiplié par 1,4 l'ASC moyenne de XARELTO et par 1,3 la C_{max} moyenne de XARELTO.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Inhibiteur de protéase : ritonavir	EC	L'administration concomitante de XARELTO et de ritonavir (600 mg 2 f.p.j.), inhibiteur de la protéase du VIH et puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P, a multiplié par 2,5 l'ASC moyenne de XARELTO et par 1,6 la C_{max} moyenne de XARELTO, ce qui a produit des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques de XARELTO.	**XARELTO est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent le ritonavir par voie générale** (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses et Insuffisance rénale).

Classe et dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire
Anti-infectieux : érythromycine	EC	L'érythromycine (500 mg tid), qui produit une inhibition modérée de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P, a multiplié par 1,3 l'ASC et la C_{max} moyennes de XARELTO.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie. Pour les patients présentant une insuffisance rénale, voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses et 10.3 Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques : Insuffisance rénale.
clarithromycine	EC	La clarithromycine (500 mg 2 f.p.j.), considérée comme un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et comme un inhibiteur modéré de la gp-P, a multiplié par 1,5 l'ASC moyenne et par 1,4 la C_{max} du rivaroxaban.	L'administration concomitante de XARELTO et de la clarithromycine peut accroître le risque d'hémorragie, surtout chez les patients qui présentent des troubles sous-jacents ou qui sont âgés. La prudence s'impose.
rifampicine	EC	L'administration concomitante de XARELTO et de rifampicine, puissant inducteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P, a réduit d'environ 50 % l'ASC moyenne de XARELTO, ce qui a réduit en parallèle les effets pharmacodynamiques de XARELTO.	Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association à XARELTO, car on peut s'attendre à ce qu'ils rendent l'activité anticoagulante insuffisante.
Anticonvulsivants : phénytoïne carbamazépine phénobarbital	T	L'administration concomitante de XARELTO et d'autres puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 (p. ex. la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital) peut aussi entraîner une réduction de la concentration plasmatique de XARELTO.	Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association à XARELTO, car on peut s'attendre à ce qu'ils rendent l'activité anticoagulante insuffisante.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : naproxène	EC	L'administration concomitante de XARELTO et de naproxène n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique de XARELTO. On n'a pas observé de prolongation significative du temps de saignement chez des sujets en bonne santé qui avaient reçu 500 mg de naproxène 24 heures avant l'administration concomitante de doses uniques de 15 mg de XARELTO et de 500 mg de naproxène.	L'administration concomitante de XARELTO et de naproxène peut accroître le risque d'hémorragie. Il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de perte de sang (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Classe et dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire
acide acétylsalicylique (AAS)	EC	On n'a pas observé d'interactions pharmacocinétiques ni pharmacodynamiques cliniquement significatives chez des sujets en bonne santé qui avaient reçu 500 mg d'AAS 24 heures avant l'administration concomitante de doses uniques de 15 mg de XARELTO et de 100 mg d'AAS.	L'administration concomitante de XARELTO et d'AAS accroît le risque d'hémorragie. Il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de perte de sang (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). Chez les sujets de l'essai ROCKET AF, on a déterminé que la prise concomitante d'AAS (presque exclusivement d'une dose de 100 mg ou moins) avec XARELTO ou la warfarine était un facteur de risque indépendant d'hémorragie majeure.
Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : clopidogrel	EC	Au cours de deux études sur les interactions médicamenteuses menées auprès de 11 et 13 sujets en bonne santé, 300 mg de clopidogrel ont été administrés 24 heures avant l'administration concomitante de doses uniques de 15 mg de XARELTO et de 75 mg de clopidogrel. L'administration de clopidogrel avec ou sans XARELTO a prolongé d'environ 100 % le temps de saignement médian (écart normal : 2 à 8 minutes). Au cours de ces études, chez 30 à 40 % des sujets ayant reçu tant XARELTO que le clopidogrel, le temps de saignement a atteint 45 minutes. Administré seul, XARELTO n'avait pas modifié le temps de saignement 4 heures et 2 jours après l'administration. La pharmacocinétique des deux médicaments n'a pas été modifiée.	L'administration concomitante de XARELTO et de clopidogrel accroît le risque d'hémorragie. Il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de perte de sang (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Classe et dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire
Antithrombotique : énoxaparine	EC	L'administration concomitante d'énoxaparine (dose unique de 40 mg) et de XARELTO (dose unique de 10 mg) a produit un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa, mais pas d'effets supplémentaires sur les tests de la coagulation (temps de prothrombine, temps de céphaline activé). L'énoxaparine n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique de XARELTO.	L'administration concomitante de doses de XARELTO de 10 mg ou plus et d'autres anticoagulants ou antithrombotiques n'a pas été convenablement étudiée au cours des essais cliniques. En raison du risque accru d'hémorragie, il faut en général éviter d'administrer XARELTO avec d'autres anticoagulants (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)	T, EC	Au cours du programme de développement clinique de XARELTO, les taux d'hémorragies majeures et d'hémorragies non majeures cliniquement significatives ont été plus élevés chez les patients qui prenaient aussi des ISRS ou des IRSN.	Chez les patients traités par XARELTO, comme par d'autres anticoagulants, le risque d'hémorragie est accru par la prise concomitante d'ISRS ou d'IRSN, car on a signalé que ceux-ci avaient un effet sur les plaquettes.

Légende : EC = essai clinique; ÉC = étude de cas; T = théorique

On n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique entre la warfarine et XARELTO.

Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques réciproques entre XARELTO et le midazolam (substrat de l'isoenzyme CYP 3A4), la digoxine (substrat de la gp-P) ou l'atorvastatine (substrat de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P).

L'administration concomitante d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons), de ranitidine (inhibiteur des récepteurs H_2), d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium (antiacide), de naproxène, de clopidogrel ou d'énoxaparine n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique de XARELTO.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les comprimés XARELTO à 2,5 mg et 10 mg peuvent être pris avec des aliments ou non. Les comprimés XARELTO à 15 et 20 mg doivent être pris avec des aliments. La suspension buvable XARELTO doit être administrée au moment de l'allaitement ou avec des aliments (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4. Par conséquent, l'augmentation de l'exposition à XARELTO après la consommation de jus de pamplemousse ne devrait pas être pertinente sur le plan clinique.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

La prise concomitante de XARELTO et de puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 (p. ex. le millepertuis commun) peut entraîner une réduction de la concentration plasmatique de XARELTO. Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association à XARELTO, car on peut s'attendre à ce qu'ils rendent l'activité anticoagulante insuffisante.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Bien que divers tests des paramètres de la coagulation (temps de prothrombine, temps de céphaline activé, HepTest®) soient modifiés par le mode d'action de XARELTO, on a démontré qu'aucun de ces tests de la coagulation ne permettait d'évaluer de façon fiable l'activité anticoagulante du rivaroxaban après l'administration de XARELTO dans les conditions habituelles (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et examens de laboratoire et 10.2 Pharmacodynamie).

Le temps de prothrombine (exprimé en secondes) est modifié par XARELTO de façon proportionnelle à la dose et est en étroite corrélation avec la concentration plasmatique si le réactif Neoplastin® est utilisé. Chez les patients qui présentent une hémorragie, la mesure du temps de prothrombine (au moyen du réactif Neoplastin®), exprimé en secondes, peut être utile pour déterminer si l'activité anticoagulante est excessive, mais pas l'INR (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et examens de laboratoire).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

XARELTO (rivaroxaban) est un inhibiteur du facteur Xa hautement sélectif, direct, indépendant de l'antithrombine et dont la biodisponibilité est élevée lorsqu'il est pris par voie orale.

L'activation du facteur X en facteur Xa (FXa) par les voies intrinsèque et extrinsèque joue un rôle central dans la cascade de la coagulation sanguine. Le FXa transforme directement la prothrombine en thrombine par l'entremise du complexe prothrombinase, ce qui finit par entraîner la formation d'un caillot de fibrine et l'activation des plaquettes par la thrombine. Une molécule de FXa peut former plus de 1 000 molécules de thrombine en raison de l'effet amplificateur de la cascade de la coagulation. De plus, la vitesse de réaction du FXa lié à la prothrombinase est multipliée par 300 000 par rapport à celle du FXa libre, ce qui entraîne une production explosive de thrombine. Les inhibiteurs sélectifs du FXa peuvent mettre un terme à l'amplification de la production de thrombine, ce qui réduit l'activation de la coagulation produite par la thrombine.

10.2 Pharmacodynamie

Il y a une corrélation manifeste entre la concentration plasmatique de rivaroxaban et l'importance de l'effet anticoagulant. L'effet maximum (E_{max}) du rivaroxaban sur les paramètres pharmacodynamiques coïncide avec la C_{max}.

- Une inhibition proportionnelle à la dose de l'activité du facteur Xa et correspondant étroitement aux profils pharmacocinétiques a été observée pour tout l'éventail des doses, ce qui donne la « preuve du mécanisme » chez l'humain. L'inhibition de l'activité du facteur Xa par rapport à la concentration plasmatique de rivaroxaban suit un modèle E_{max}. Il y a une étroite corrélation entre l'inhibition du facteur Xa et les concentrations plasmatiques, le coefficient de corrélation étant de 0,97.

  Les tests de l'activité du facteur Xa exigent un étalonnage et ne doivent être utilisés que si on dispose d'étalons et de témoins spécifiques du rivaroxaban.
- Le temps de prothrombine, exprimé en secondes, est modifié par le rivaroxaban de façon proportionnelle à la dose, et il y a une forte corrélation avec les concentrations plasmatiques (r = 0,98) si le réactif Neoplastin® est utilisé. D'autres réactifs produiraient des résultats différents.

- Bien que le traitement par XARELTO produise une augmentation de l'INR, selon le moment de la mesure, l'INR ne convient pas pour l'évaluation de l'activité anticoagulante de XARELTO. L'INR est étalonné et validé uniquement pour les AVK et ne peut être utilisé pour les autres anticoagulants (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et examens de laboratoire).

  Chez les patients qui présentent une hémorragie, la mesure du temps de prothrombine (au moyen du réactif Neoplastin®) peut être utile pour déterminer si l'activité anticoagulante est excessive (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et examens de laboratoire).

  Les figures ci-dessous présentent les effets relatifs de 20 mg de rivaroxaban 1 f.p.j. sur le temps de prothrombine déterminé au moyen du réactif Neoplastin® (Figure 1) et sur l'INR (Figure 2).

  Figure 1 – Prolongation du temps de prothrombine (réactif Neoplastin®) : Prolongation relative, exprimée sous forme de médiane du rapport relativement à la valeur de base, produite par l'administration concomitante de warfarine et de rivaroxaban et de rivaroxaban seul après le dernier jour du traitement par la warfarine (jour -1) et 4 jours de traitement par 20 mg de rivaroxaban 1 f.p.j.; données pharmacodynamiques, n = 84

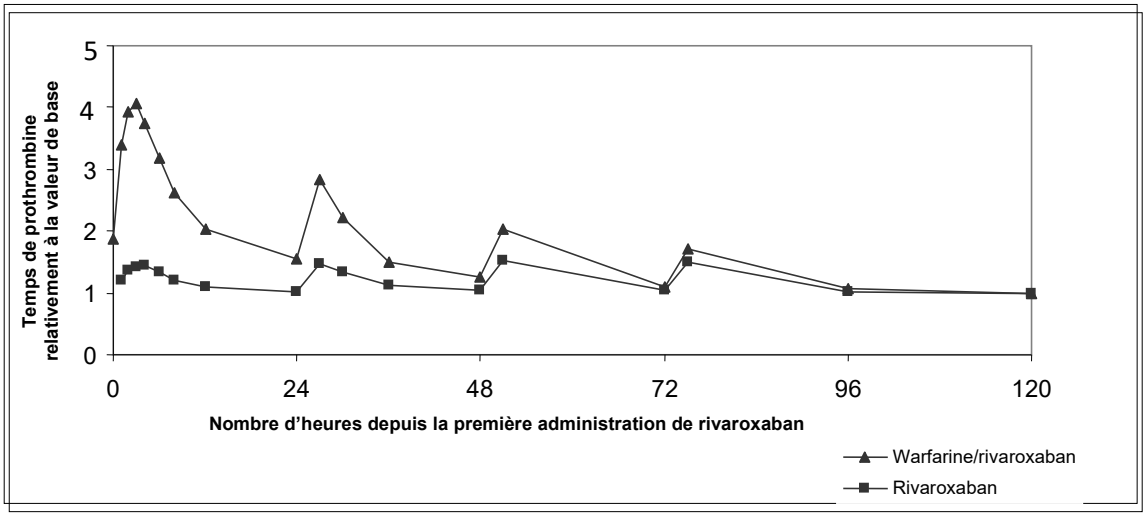
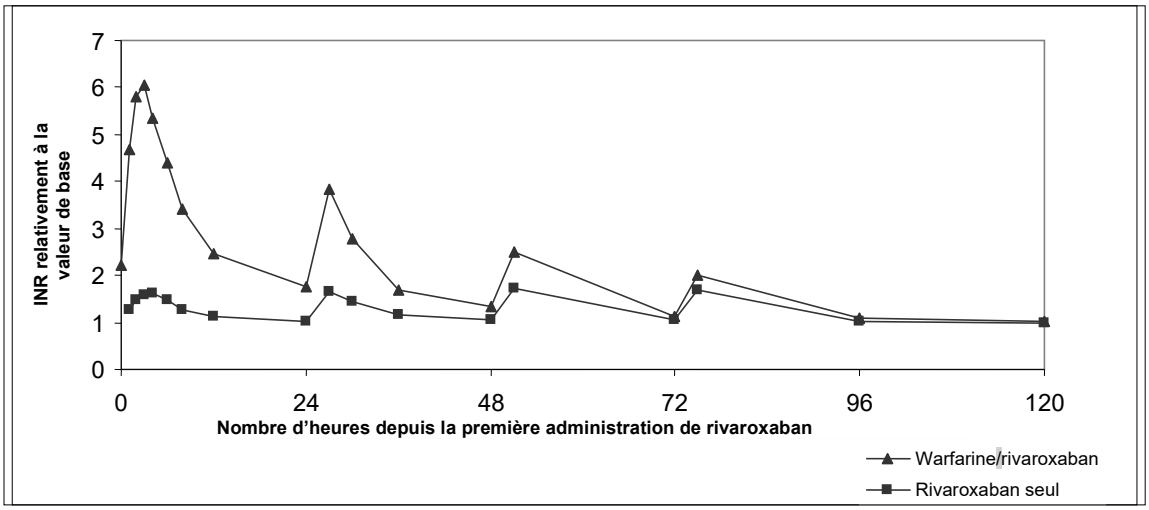


Figure 2 – Prolongation de l'INR : Prolongation relative, exprimée sous forme de médiane du rapport relativement à la valeur de base, produite par l'administration concomitante de warfarine et de rivaroxaban et de rivaroxaban seul après le dernier jour du traitement par la warfarine (jour -1) et 4 jours de traitement par 20 mg de rivaroxaban 1 f.p.j.; données pharmacocinétiques/ pharmacodynamiques, n = 84



Le Tableau 16 présente l'effet habituel de XARELTO sur le temps de prothrombine déterminé au moyen du réactif Neoplastin®. La dose de XARELTO de 2,5 mg devrait avoir un effet minime sur le temps de prothrombine.

Tableau 16 – Temps de prothrombine (réactif Neoplastin®) en fonction de l'indication après l'administration de XARELTO

Indication	Posologie de XARELTO	Concentration plasmatique C_{max} (µg/L)	Concentration plasmatique C_{min} (µg/L)	Écart (5^e/95^e percentile) du temps de prothrombine (Neoplastin®) C_{max}	Écart (5^e/95^e percentile) du temps de prothrombine (Neoplastin®) C_{min}
Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG	10 mg 1 f.p.j.	101 (7 à 273)[a]	14 (4 à 51)[c]	13 à 25 secondes[a]	12 à 17 secondes[c]
Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes	15 mg 2 f.p.j.	---	---	17 à 32 secondes[a]	14 à 24 secondes[c]
	20 mg 1 f.p.j.	215 (22 à 535)[a]	32 (6 à 239)[d]	15 à 30 secondes[a]	13 à 20 secondes[d]
Prévention de l'AVC chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire	15 mg 1 f.p.j.	229 (178 à 313)[b]	57 (18 à 136)[e]	10 à 50 secondes[b]	12 à 26 secondes[e]
	20 mg 1 f.p.j.	249 (184 à 343)[b]	44 (12 à 137)[e]	14 à 40 secondes[b]	11 à 26 secondes[e]

a De 2 à 4 heures après l'administration du médicament (t_{max})
b De 1 à 4 heures après l'administration du médicament (t_{max})
c De 8 à 16 heures après l'administration du médicament (t_{min})
d De 18 à 30 heures après l'administration du médicament (t_{min})
e De 16 à 32 heures après l'administration du médicament (t_{min})

- Le temps de céphaline activé est prolongé de façon proportionnelle à la dose; toutefois, la pente est plutôt plate et ne permet pas une distinction suffisante aux concentrations plasmatiques pertinentes. Le temps de céphaline activé ne convient donc pas pour le suivi des effets pharmacodynamiques. Le coefficient de corrélation pour le temps de céphaline activé est de 0,99.
- Le HepTest® est prolongé de façon proportionnelle à la dose et est en étroite corrélation avec les concentrations plasmatiques, suivant un modèle curvilinéaire. Même si le coefficient de corrélation pour le rapport avec les concentrations plasmatiques est de 0,99, le HepTest® n'est pas considéré optimal pour l'évaluation des effets pharmacodynamiques en raison de la relation curvilinéaire.

Prolongation de l'intervalle QT

On n'a pas observé de prolongation de l'intervalle QTc chez des hommes et des femmes de plus de 50 ans et en bonne santé. Ni la différence entre le traitement et le placebo pour ce qui est de l'intervalle QTcF trois heures après l'administration de la dose, ni les analyses des intervalles QTcF, QTcI et QT au moment de l'atteinte de la concentration maximale (t_{max}), ni les modifications après l'administration de la dose de l'intervalle QTcF moyen et maximal n'ont mis en évidence de prolongation liée à la dose de l'intervalle QTcF aux doses de rivaroxaban de 45 mg et 15 mg. Toutes les modifications des moyennes des moindres carrés, y compris des intervalles de confiance de 95 % correspondants, ont été de moins de 5 millisecondes.

Patients qui subissent une cardioversion

Une étude exploratoire prospective, avec répartition aléatoire, ouverte et multicentrique comportant une évaluation en aveugle des critères (X-VeRT) a été menée auprès de 1 504 patients qui présentaient une fibrillation auriculaire non valvulaire et devaient subir une cardioversion pour comparer le rivaroxaban à une dose ajustée d'un AVK (répartition aléatoire dans un rapport de 2:1). Le taux d'AVC dans les 42 jours suivant la cardioversion a été faible et semblable dans les deux groupes, soit de 0,20 % chez les patients recevant le rivaroxaban et 0,41 % chez ceux recevant l'AVK. Le taux d'hémorragie majeure a aussi été faible et semblable dans les deux groupes, soit de 0,61 % chez les patients recevant le rivaroxaban et 0,80 % chez ceux recevant l'AVK.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse

Au cours d'une étude multicentrique ouverte avec répartition aléatoire (PIONEER AF-PCI) menée auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ayant subi une ICP avec pose d'endoprothèse pour le traitement de l'athérosclérose primaire, on a comparé deux traitements antithrombotiques du point de vue de l'innocuité pendant 12 mois. Un groupe de 696 patients a reçu le rivaroxaban à raison de 15 mg 1 f.p.j. (10 mg 1 f.p.j. chez les patients dont la Clcr était de 30 à 49 mL/min) en association à un inhibiteur des récepteurs P2Y12 (p. ex. clopidogrel), tandis qu'un second groupe de 697 patients a reçu une dose ajustée d'un AVK en association à deux inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Les patients qui avaient des antécédents d'AVC ou d'AIT ne pouvaient participer à l'essai.

L'événement constituant le critère primaire d'évaluation de l'innocuité, soit l'hémorragie cliniquement significative (événement composite comprenant l'hémorragie majeure selon les critères TIMI, l'hémorragie mineure selon les critères TIMI et l'hémorragie nécessitant des soins médicaux), est survenu chez 109 patients (15,7 %) traités par le rivaroxaban et 167 patients (24,0 %) traités par un AVK (RR de 0,59; IC de 95 % de 0,47 à 0,76; $p < 0,001$). La différence entre les groupes quant au risque d'hémorragie est principalement attribuable au fait qu'il y a eu moins d'hémorragies nécessitant des soins médicaux dans le groupe traité par le rivaroxaban. L'effet du traitement a été uniforme pour les trois composantes du critère composite, mais en raison du petit nombre d'hémorragies majeures et mineures selon les critères TIMI survenues au cours de l'essai, on n'a pas observé de différence significative entre les deux traitements pour ce qui est de ces événements. L'événement constituant le critère d'évaluation secondaire (événement composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et l'AVC) est survenu chez 41 patients (5,9 %) traités par le rivaroxaban et 36 patients (5,2 %) traités par un AVK; il y a eu une thrombose d'endoprothèse chez cinq patients traités par le rivaroxaban et quatre patients traités par un AVK. Comme le plan de l'étude ne permettait pas de comparer les deux groupes traités du point de vue de l'efficacité, on n'a pas pu tirer de conclusions en ce qui concerne l'efficacité.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du rivaroxaban est linéaire, aucune accumulation pertinente ne survenant après l'obtention de l'état d'équilibre par l'administration de doses multiples. La variabilité (coefficient de variation) de la pharmacocinétique d'une personne à l'autre est modérée (de 30 à 40 %).

Absorption

Le rivaroxaban est peu soluble et son absorption est élevée. Il est facilement absorbé après l'administration par voie orale sous forme de solution (C_{max} atteinte en environ 30 minutes) ou de

comprimé (C_{max} atteinte en 2 à 4 heures). La biodisponibilité orale du rivaroxaban est élevée (de 80 à 100 %) en raison de son absorption quasi totale, qu'il soit pris ou non avec des aliments (à des doses de jusqu'à 15 mg), et de l'absence d'effet de premier passage (présystémique) important de ce médicament à faible clairance.

Les renseignements qui suivent sont fondés sur les données obtenues chez les adultes.

La biodisponibilité absolue du rivaroxaban est d'environ 100 % pour les doses de jusqu'à 10 mg. Le rivaroxaban est rapidement absorbé, la concentration maximum (C_{max}) étant atteinte de deux à quatre heures après la prise du comprimé.

Les aliments sont sans effet sur l'ASC et la C_{max} de doses de jusqu'à 10 mg. Les comprimés XARELTO à 2,5 mg et 10 mg peuvent être pris avec des aliments ou non. Comme l'absorption du comprimé à 20 mg est moindre à jeun, sa biodisponibilité orale est de 66 %. La prise du comprimé XARELTO à 20 mg avec des aliments accroît l'ASC moyenne de 39 % et la C_{max} moyenne de 76 % par rapport à la prise à jeun, ce qui indique que l'absorption est presque totale et que la biodisponibilité orale est élevée quand ce comprimé est pris avec des aliments.

La biodisponibilité des comprimés de rivaroxaban à 10 mg, 15 mg et 20 mg pris avec des aliments et des comprimés à 2,5 mg et 10 mg pris à jeun est proportionnelle à la dose. Les comprimés XARELTO à 15 et 20 mg doivent être pris avec des aliments. On a démontré la bioéquivalence entre les granules pour suspension buvable et le comprimé à libération immédiate commercialisé, à la dose de 10 mg prise à jeun et de 20 mg prise en dehors de l'état de jeûne chez des hommes en bonne santé (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les paramètres pharmacocinétiques du rivaroxaban sont linéaires et il ne semble pas y avoir d'accumulation anormale après l'obtention de l'état d'équilibre par l'administration de doses multiples.

La variabilité d'une personne à l'autre (CV) de la pharmacocinétique du rivaroxaban est de 30 à 40 %. Le jour de la chirurgie et le lendemain, la variabilité d'une personne à l'autre est de 70 %.

Tableau 17 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques après l'administration par voie orale de 10 mg de rivaroxaban chez l'humain

	C_{max} [µg/L]	$t_{1/2}$ [h]	ASC [µg*h/L]	Clairance, élimination urinaire	Volume de distribution
Sujets jeunes en bonne santé	environ 114[a]	5 à 9	environ 817	CL_{sys} = environ 10 L/h CL_r = 3 à 4 L/h $Pé_{fiu}$ = 30 % à 40 %	$V_{éé}$ = environ 50 L
Patients	environ 125	7 à 11	environ 1 170	N/D[b] (pas de données sur la voie i.v.) $Pé_{fiu}$ = 22 %	N/D (pas de données sur la voie i.v.)

a = de 2 à 4 heures après l'administration du médicament (t_{max})
b = non disponible
ASC = aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps; $Pé_{fiu}$ = proportion du médicament éliminée sous forme inchangée dans l'urine; CL_{sys} = clairance systémique (après l'administration par voie intraveineuse); CL_r = clairance rénale; C_{max} = concentration plasmatique maximum; $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination terminale; $V_{éé}$ = volume de distribution à l'état d'équilibre

L'absorption du rivaroxaban dépend du lieu de libération du médicament dans le tractus gastro-intestinal. On a signalé une réduction de 29 % de l'ASC et de 56 % de la C_{max} par rapport au comprimé

pris par voie orale quand le granulat de rivaroxaban était libéré dans le grêle proximal. L'exposition est réduite encore davantage quand le médicament est libéré dans le grêle distal ou le côlon ascendant. On doit éviter d'administrer le rivaroxaban en aval de l'estomac pour éviter de réduire l'absorption et, partant, l'exposition au médicament.

Au cours d'une étude de biodisponibilité ouverte, comparative, randomisée et comportant trois périodes et trois permutations menée auprès de 44 hommes et femmes en bonne santé , la biodisponibilité (ASC_T et C_{max}) du rivaroxaban après l'administration d'un seul comprimé à 20 mg écrasé, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou d'un seul comprimé à 20 mg écrasé, mis en suspension dans de l'eau et administré au moyen d'une sonde NG a été comparable à celle d'un comprimé à 20 mg entier administré par voie orale. Chaque dose de rivaroxaban a été prise avec un repas liquide standardisé. Compte tenu du profil pharmacocinétique prévisible et proportionnel à la dose du rivaroxaban, les données sur la biodisponibilité obtenues au cours de cette étude sont susceptibles de s'appliquer aux doses inférieures de rivaroxaban.

Distribution

La liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques est élevée chez l'humain, soit d'environ 92 à 95 % *in vitro*, l'albumine sérique étant la principale protéine à laquelle le médicament se lie. La fraction libre ne dépend pas de la dose et est la même chez les hommes et les femmes. Les fractions moyennes du rivaroxaban liées aux protéines, déterminées *ex vivo* chez des sujets en bonne santé, ont été de 90 à 95 %. Le volume de distribution est modéré, le $V_{éé}$ étant d'environ 50 L

Comme le rivaroxaban se lie fortement aux protéines plasmatiques, on ne s'attend pas à ce qu'il soit éliminé par la dialyse.

La liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques est entièrement réversible. Comme chez d'autres espèces, le rivaroxaban se retrouve surtout dans le plasma; le coefficient de partition entre le plasma et le sang chez l'humain est de 1,40.

Métabolisme

Le rivaroxaban est éliminé par dégradation métabolique (environ deux tiers de la dose) et, sous forme active inchangée, par voie rénale directe (environ un tiers de la dose). Chez toutes les espèces étudiées, la dégradation oxydative du fragment morpholinone (catalysée par les isoenzymes CYP 3A4/CYP 3A5 et CYP 2J2 et commençant par la segmentation du noyau et la transformation en métabolite M-1 par une nouvelle oxydation) a été le principal site de biotransformation du rivaroxaban. Le rivaroxaban sous forme inchangée est le plus important composé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. On n'a pas observé de conversion métabolique du rivaroxaban en son énantiomère chez l'humain.

Selon les données sur l'élimination et les profils métaboliques dérivées de l'étude du bilan de masse chez l'humain ainsi que les données actuelles provenant de l'étude du phénotypage des isoenzymes du CYP, les isoenzymes CYP 3A4/CYP 3A5 et l'isoenzyme CYP 2J2 seraient respectivement responsables d'environ 18 et 14 % de l'élimination totale du rivaroxaban. Outre cette biotransformation oxydative, l'hydrolyse des liaisons amides (environ 14 %) et l'élimination rénale active du médicament sous forme inchangée médiée par les transporteurs (environ 30 %) sont des voies d'élimination importantes.

Élimination

Le rivaroxaban et ses métabolites ont une double voie d'élimination, soit la voie urinaire (66 % du total) et la voie biliaire/fécale; 36 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée par les reins, par filtration glomérulaire et sécrétion active.

La clairance et l'élimination du rivaroxaban se font comme suit :

- 1/3 du médicament actif est éliminé sous forme inchangée par les reins
- 1/3 du médicament actif est transformé en métabolites inactifs puis éliminé par les reins
- 1/3 du médicament actif est transformé en métabolites inactifs puis éliminé par voie fécale.

Selon des études in vitro, le rivaroxaban est un substrat de la gp-P, responsable du transport actif, et de la protéine de résistance au cancer du sein, responsable du transport de plusieurs médicaments.

Sa clairance plasmatique systémique moyenne étant d'environ 10 L/h, le rivaroxaban peut être considéré comme un médicament dont la clairance est faible et qui ne subit pas d'effet de premier passage important. La demi-vie d'élimination terminale moyenne du rivaroxaban est de 5 à 9 heures après l'atteinte de l'état d'équilibre par l'administration de comprimés chez des personnes jeunes. La demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 11 à 13 heures chez des personnes âgées.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques ont révélé que, chez les personnes âgées, la demi-vie terminale est plus longue que chez les sujets jeunes en bonne santé (de 11 à 13 heures et de 5 à 9 heures, respectivement), ce qui produit une augmentation de l'exposition à XARELTO (d'environ 50 %). Il se peut que la différence soit attribuable au déclin de la fonction rénale chez les personnes âgées (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insuffisance rénale).

Selon les résultats d'un ensemble d'études de phase I, chez des hommes et femmes âgés (population cible), l'ASC moyenne a respectivement été 52 et 39 % plus élevée que chez des sujets jeunes, la C_{max} a été 35 % plus élevée dans les deux sexes et la demi-vie terminale a été d'entre 11 et 13 heures. Des résultats semblables ont été obtenus chez des sujets de plus de 75 ans, l'ASC ayant été environ 41 % plus élevée chez ces personnes que chez des sujets jeunes (IC de 90 % : 1,20 à 1,66), surtout en raison d'une réduction de la clairance corporelle totale et de la clairance rénale (apparentes). L'âge a été sans effet sur la C_{max} (rapport des C_{max} : 1,08; IC de 90 % : 0,94 à 1,25) et le t_{max}.

Enfants et adolescents (< 18 ans)

Le temps de prothrombine (réactif Neoplastin®), le temps de céphaline activé et le dosage de l'activité anti-facteur Xa au moyen d'un test quantitatif calibré sont en étroite corrélation avec les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les enfants. La corrélation entre le dosage de l'activité anti-facteur Xa et les concentrations plasmatiques est linéaire, la pente étant de près de 1. On doit tenir compte de la limite de quantification inférieure quand le dosage de l'activité anti-facteur Xa est utilisé pour quantifier les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les enfants.

Comme chez les adultes, le rivaroxaban est facilement absorbé après l'administration par voie orale d'un comprimé à libération immédiate ou des granules pour suspension buvable chez les enfants. Comme on n'a pas de données pharmacocinétiques sur l'administration de rivaroxaban par voie

intraveineuse chez les enfants, la biodisponibilité absolue du rivaroxaban chez les enfants est inconnue. On a observé une réduction de la biodisponibilité relative avec des doses plus élevées (en mg/kg de poids corporel), ce qui donne à penser que l'absorption de fortes doses est limitée, même quand elles sont prises avec des aliments.

Selon les données *in vitro*, il n'y a pas de différences pertinentes pour ce qui est de la liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques entre les enfants de divers groupes d'âge et les adultes. Le $V_{éé}$, estimé au moyen d'un modèle de pharmacocinétique populationnelle chez les enfants (de 0 à moins de 18 ans) après l'administration par voie orale de rivaroxaban, est dépendant du poids corporel et peut être décrit avec une fonction allométrique. La moyenne géométrique du $V_{éé}$ obtenue au cours de l'étude de phase III EINSTEIN Junior a été de 93 L chez les enfants de 12 à moins de 18 ans (poids corporel médian de 65 kg), 49 L chez les enfants de 6 à moins de 12 ans (poids corporel médian de 31 kg), 29 L chez les enfants de 2 à moins de 6 ans (poids corporel médian de 16 kg) et 14 L chez les enfants de 0 à moins de 2 ans (poids corporel médian de 10 kg pour les enfants de 0,5 à moins de 2 ans et 4 kg pour les enfants de 0 à moins de 0,5 an).

On n'a pas de données particulières aux enfants sur le métabolisme.

La clairance, estimée au moyen d'un modèle de pharmacocinétique populationnelle chez les enfants après l'administration par voie orale de rivaroxaban, est dépendante du poids corporel et peut être décrite avec une fonction allométrique. La moyenne géométrique de la clairance obtenue au cours de l'étude de phase III EINSTEIN Junior a été de 7,3 L/h chez les enfants de 12 à moins de 18 ans (poids corporel médian de 65 kg), 5,0 L/h chez les enfants de 6 à moins de 12 ans (poids corporel médian de 31 kg), 3,4 L/h chez les enfants de 2 à moins de 6 ans (poids corporel médian de 16 kg) et 2,7 L/h chez les enfants de 0 à moins de 2 ans (poids corporel médian de 10 kg pour les enfants de 0,5 à moins de 2 ans et 4 kg pour les enfants de 0 à moins de 0,5 an). La moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) estimée au moyen d'un modèle de pharmacocinétique populationnelle est d'autant plus basse que l'âge est bas : elle est de 4,2 heures chez les adolescents, d'environ 3 h chez les enfants de 2 à 12 ans et de 1,9 et 1,6 heure chez les enfants de 0,5 à moins de 2 ans et de moins de 0,5 an, respectivement.

Au cours de l'étude de phase III EINSTEIN Junior, la dose ajustée selon le poids corporel chez les enfants atteints de TEV aiguë a produit une exposition au rivaroxaban semblable à celle observée chez les adultes atteints de TVP recevant 20 mg de rivaroxaban une fois par jour. Le Tableau 18 présente les concentrations moyennes géométriques (intervalle de 95 %) dans des échantillons prélevés à des moments correspondant à peu près aux concentrations maximales et minimales pendant l'intervalle entre les prises.

Tableau 18 – Résumé des statistiques sur les concentrations plasmatiques (µg/L) de rivaroxaban à l'état d'équilibre en fonction du schéma posologique et de l'âge – étude de phase III EINSTEIN Junior

Enfants 1 fois par jour	**N**	**12 à < 18 ans**	**N**	**6 à < 12 ans**				
Jour 30, 2,5 à 4 heures après la prise	171	241,5 (105 à 484)	24	229,7 (91,5 à 777)				
Jour 90, 20 à 24 heures après la prise	151	20,6 (5,69 à 66,5)	24	15,9 (3,42 à 45,5)				
2 fois par jour	**N**	**6 à < 12 ans**	**N**	**2 à < 6 ans**	**N**	**0,5 à < 2 ans**		
Jour 30, 2,5 à 4 heures après la prise	36	145,4 (46,0 à 343)	38	171,8 (70,7 à 438)	2	n.c.		
Jour 90, 10 à 16 heures après la prise	33	26,0 (7,99 à 94,9)	37	22,2 (0,25 à 127)	3	10,7 (n.c. à n.c.)		
3 fois par jour	**N**	**2 à < 6 ans**	**N**	**0 à < 2 ans**	**N**	**0,5 à < 2 ans**	**N**	**0 à < 0,5 an**
Jour 30, 0,5 à 3 heures après la prise	5	164,7 (108 à 283)	25	111,2 (22,9 à 320)	13	114,3 (22,9 à 346)	12	108,0 (19,2 à 320)
Jour 30, 7 à 8 heures après la prise	5	33,2 (18,7 à 99,7)	23	18,7 (10,1 à 36,5)	12	21,4 (10,5 à 65,6)	11	16,1 (1,03 à 33,6)

n.c. = non calculée

Pour le calcul des statistiques, les valeurs inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) ont été remplacées par la moitié de la LIQ (LIQ = 0,5 µg/L)

Concentration : moyenne géométrique (du 5e au 95e percentile)

Sexe

Il n'y a pas eu de différences d'importance clinique entre les hommes et les femmes pour ce qui est de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie, surtout quand on tenait compte des différences de poids corporel. Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences pertinentes quant à l'exposition au rivaroxaban entre les garçons et les filles.

Poids corporel

Chez les adultes, les extrêmes de poids (< 50 kg et > 120 kg) ont très peu modifié les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (moins de 25 %). Chez les enfants, la dose de XARELTO est déterminée selon le poids corporel. Selon une analyse exploratoire chez les enfants, la maigreur et l'obésité n'ont pas d'effet pertinent sur l'exposition au rivaroxaban.

Origine ethnique

Chez les adultes, on n'a pas observé de différences d'importance clinique entre les Blancs, les Afro-Américains, les Hispaniques, les Japonais et les Chinois pour ce qui est de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie.

Selon une analyse exploratoire, il n'y a pas de différences interethniques pertinentes pour ce qui est de l'exposition au rivaroxaban entre les enfants japonais, chinois ou asiatiques vivant ailleurs qu'au Japon ou en Chine et la population pédiatrique globale respective.

Insuffisance hépatique

On n'a pas de données cliniques sur les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Une étude de phase I a été menée auprès d'adultes pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique d'une dose unique de rivaroxaban chez des patients cirrhotiques (classe A ou B de Child-Pugh, 8 patients par groupe).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), il n'y a pas eu de différence par rapport à des volontaires en bonne santé pour ce qui est de la pharmacodynamie (inhibition de l'activité du facteur Xa multipliée par 1,08 selon l'ASC et par 0,98 selon l'E_{max}), de la prolongation du temps de prothrombine (multiplication par 1,02 selon l'ASC et par 1,06 selon l'E_{max}) ou de la pharmacocinétique (multiplication par 1,15 et 0,91 de l'ASC de la concentration totale et de la fraction libre, respectivement, et par 0,97 et 0,78 de la C_{max} de la concentration totale et de la fraction libre, respectivement).

Chez les patients de la classe B de Child-Pugh, l'activité du facteur Xa au départ était plus faible (0,64 U/mL) que chez les sujets en bonne santé et les patients de la classe A de Child-Pugh (0,85 U/mL dans les deux groupes). L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été plus marquée chez les patients de la classe B de Child-Pugh que chez les sujets en bonne santé et les patients de la classe A de Child-Pugh. L'inhibition a été multipliée par 2,6 selon l'ASC ($_{0\text{-tn}}$) et par 1,2 selon l'E_{max}. La différence entre les groupes pour ce qui est de l'inhibition de l'activité du facteur Xa a été statistiquement significative tant selon l'ASC($_{0\text{-tn}}$) ($p < 0,01$) que selon l'E_{max} ($p < 0,05$). Conformément à ces résultats, il y a eu une différence significative pour ce qui est de la prolongation du temps de prothrombine entre les sujets en bonne santé et les patients de la classe B de Child-Pugh. Le temps prothrombine a été multiplié par 2,1 selon l'ASC($_{0\text{-tn}}$) et par 1,4 selon l'E_{max}. Il y a eu une différence statistiquement significative entre les groupes tant selon l'ASC($_{0\text{-tn}}$) ($p < 0,0004$) que selon l'E_{max} ($p < 0,0001$).

Il y a aussi eu une augmentation significative des paramètres pharmacocinétiques chez les patients de la classe B de Child-Pugh par rapport aux volontaires en bonne santé, tant selon l'ASC (multiplication par 2,27 et 2,57 de la concentration totale et de la fraction libre, respectivement) que selon la C_{max} (multiplication par 1,27 et 1,38 de la concentration totale et de la fraction libre, respectivement).

Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique a montré qu'il y avait une augmentation de la pente de la corrélation entre le temps de prothrombine et la concentration plasmatique par un facteur de plus de 2 chez les patients de la classe B de Child-Pugh par rapport aux volontaires en bonne santé. Comme le temps de prothrombine, test global de la coagulation, porte sur la voie extrinsèque comprenant les facteurs de la coagulation VII, X, V, II et I, qui sont synthétisés par le foie, l'insuffisance hépatique peut aussi prolonger le temps de prothrombine en l'absence de traitement anticoagulant.

Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées chez les patients de la classe B de Child-Pugh sont des marqueurs de la gravité de l'hépatopathie sous-jacente, laquelle est susceptible d'augmenter le risque d'hémorragie dans ce groupe de patients.

XARELTO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance hépatique).

L'innocuité et la pharmacocinétique d'une seule dose de XARELTO (10 mg) ont été évaluées au cours d'une étude menée auprès de sujets en bonne santé (n = 16) et de sujets présentant un degré quelconque d'insuffisance hépatique (voir Tableau 19). Aucun des sujets ne présentait une insuffisance

hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'exposition au rivaroxaban a été significativement plus élevée que chez les sujets en bonne santé dont la fonction hépatique était normale. On a aussi observé des augmentations des effets pharmacodynamiques.

Tableau 19 – Pourcentage d'augmentation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban par rapport aux valeurs normales chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique selon une étude portant uniquement sur l'insuffisance hépatique

Paramètre		Degré d'insuffisance hépatique (classe de Child-Pugh)	
		Légère (classe A de Child- Pugh)	Modérée (classe B de Child-Pugh)
		n = 8	n = 8
Exposition (% d'augmentation par rapport à la normale)	**ASC**	**15**	**127**
	C_{max}	0	27
Inhibition du FXa (% d'augmentation par rapport à la normale)	**ASC**	8	159
	E_{max}	0	24
Prolongation du TP (% d'augmentation par rapport à la normale)	**ASC**	6	114
	E_{max}	2	41

TP = temps de prothrombine; FXa = facteur de coagulation Xa; ASC = aire sous la courbe de la concentration ou de l'effet; C_{max} = concentration maximum; E_{max} = effet maximum

Insuffisance rénale

On n'a pas de données cliniques sur les enfants d'un an et plus qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2) ni sur les enfants de moins d'un an dont la créatininémie dépasse le 97,5^e percentile (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale).

Comme le rivaroxaban actif est partiellement éliminé par voie rénale (de 30 à 40 % de la dose), il y a une corrélation directe mais modérée entre l'exposition systémique au rivaroxaban et le degré d'insuffisance rénale.

Au cours d'un essai de phase I mené auprès d'adultes, après l'administration par voie orale d'une seule dose de 10 mg de rivaroxaban à des sujets présentant une insuffisance rénale légère (Cl_{cr} de 50 à 79 mL/min), modérée (Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min) ou grave (Cl_{cr} de 15 à 29 mL/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (ASC) ont respectivement été 1,4, 1,5 et 1,6 fois plus élevées que chez des sujets en bonne santé dont la fonction rénale était normale (Cl_{cr} ≥ 80 mL/min).

Dans ces groupes, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa ($ASC_{(0\text{-}48\ h)}$ de l'effet en fonction du temps) a été multipliée par 1,5; 1,9 et 2,0, respectivement. De la même façon, la prolongation relative du temps de prothrombine a été modifiée par l'insuffisance rénale et l'effet a été encore plus marqué. L'$ASC_{(0\text{-}48\ h)}$ de l'effet en fonction du temps a été multipliée par 1,3, 2,2 et 2,4, respectivement.

Au cours des essais de phase II, les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (ASC) ont été 1,2 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère et 1,5 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée que chez des sujets en bonne santé dont la fonction

rénale était normale, et l'inhibition maximum de l'activité du facteur Xa ($ASC_{(0\text{-}48\ h)}$ de l'effet en fonction du temps) chez ces sujets a été multipliée par 1,0 et 1,3, respectivement. Une analyse des données réunies provenant des sujets des essais de phase III présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et qui avaient subi une ATH ou une ATG a révélé que le temps de prothrombine maximum avait été multiplié par 1,0 et 1,1, respectivement, par rapport aux sujets dont la fonction rénale était normale.

Au cours des essais de phase II sur le traitement de la TEV, les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (ASC) ont été 1,3 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère et 1,5 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée que chez des sujets dont la fonction rénale était normale. Au cours des essais de phase III sur le traitement de la TEV, le temps de prothrombine maximal a été 1,1 fois plus long chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère et 1,2 fois plus long chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée que chez les sujets dont la fonction rénale était normale.

Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire évalués au cours de l'essai de phase III, le temps de prothrombine maximal a été 1,2 fois plus long chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée que chez ceux dont la fonction rénale était normale.

Rien n'a donné à penser qu'il y avait une accumulation importante du médicament chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

L'innocuité et la pharmacocinétique d'une seule dose de XARELTO (10 mg) ont été évaluées au cours d'une étude menée auprès de sujets en bonne santé ($Cl_{cr} \geq 80$ mL/min [n = 8]) et de sujets présentant un degré quelconque d'insuffisance rénale (voir Tableau 20). Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, l'exposition au rivaroxaban a été plus élevée que chez les sujets en bonne santé dont la clairance de la créatinine était normale. On a aussi observé des augmentations des effets pharmacodynamiques.

Tableau 20 – Pourcentage d'augmentation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban par rapport aux valeurs normales chez des sujets atteints d'insuffisance rénale selon une étude portant uniquement sur l'insuffisance rénale

Paramètre		Cl_{cr} (mL/min)		
		50 à 79	30 à 49	15 à 29
		n = 8	n = 8	n = 8
Exposition (% d'augmentation par rapport à la normale)	**ASC**	**44**	**52**	**64**
	C_{max}	28	12	26
Inhibition du FXa (% d'augmentation par rapport à la normale)	**ASC**	50	86	100
	E_{max}	9	10	12
Prolongation du TP (% d'augmentation par rapport à la normale)	**ASC**	33	116	144
	E_{max}	4	17	20

TP = temps de prothrombine; FXa = facteur de coagulation Xa; ASC = aire sous la courbe de la concentration ou de l'effet; C_{max} = concentration maximum; E_{max} = effet maximum; Cl_{cr} = clairance de la créatinine

Chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère, l'érythromycine, médicament qui est à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, (500 mg trois fois par jour) a multiplié par 1,8 l'ASC moyenne du rivaroxaban et par 1,6 la C_{max} par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale et qui ne prenaient pas de médicament concomitant. Chez des sujets

présentant une insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a multiplié par 2,0 l'ASC moyenne du rivaroxaban et par 1,6 la C_{max} par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale et qui ne prenaient pas de médicament concomitant (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). Chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère et modérée, l'inhibition du facteur Xa a été multipliée par 1,2 et 1,4, respectivement, et le temps de prothrombine a été multiplié par 1,7 et 1,75, respectivement.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les comprimés pelliculés et les granules pour suspension buvable XARELTO entre 15 et 30 °C.

Une fois préparée, la suspension buvable XARELTO reconstituée est stable pendant 14 jours à température ambiante (entre 15 et 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. Si la suspension est réfrigérée, il faut la laisser revenir à température ambiante avant de l'administrer. Tous les détails sur la préparation et l'administration de la suspension buvable figurent dans le mode d'emploi qui accompagne le nécessaire des granules pour suspension buvable.

Ranger en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives de manipulation particulières pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Rivaroxaban

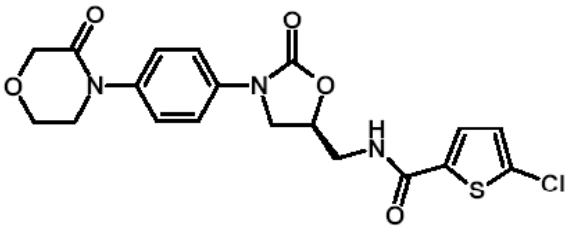
Nom chimique : 5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidin-5-yl}méthyl)-2-thiophène-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire :

C_{19} H_{18} Cl N_3 O_5 S

435,89

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le rivaroxaban est un énantiomère (S) pur. C'est une poudre blanche ou jaunâtre inodore et non hygroscopique. Le rivaroxaban est pratiquement insoluble dans l'eau (7 mg/L, eau pure) ainsi que dans un milieu acide aqueux (5 mg/L dans de l'acide chlorhydrique 0,1 M et 0,01 M) et dans un système tampon aqueux ayant un pH de 3 à 9 (5 mg/L).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG

Tableau 21 – Résumé des essais pivots sur la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients subissant une arthroplastie totale élective de la hanche (ATH) ou du genou (ATG)

Essai	Plan	Traitement	Patients
RECORD 1[a]	Patients subissant une ATH répartis au hasard de façon prospective pour recevoir XARELTO ou l'énoxaparine; essai à double insu, multinational, comportant deux placebos et visant à démontrer la non-infériorité de XARELTO	**XARELTO** 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours (à compter de 6 à 8 heures après la chirurgie) **Énoxaparine** 40 mg par voie sous-cutanée 1 f.p.j. pendant 36 ± 4 jours (à compter de 12 heures avant la chirurgie)	Répartition aléatoire 4 541 (XARELTO : 2 266; énoxaparine : 2 275) Évaluation de l'innocuité 4 433 (XARELTO : 2 209; énoxaparine : 2 224) AITm 3 153 (XARELTO : 1 595; énoxaparine : 1 558) AITm (TEV majeure) 3 364 (XARELTO : 1 686; énoxaparine : 1 678) Per protocole 3 029 (XARELTO : 1 537; énoxaparine : 1 492)
RECORD 3[a]	Patients subissant une ATG répartis au hasard de façon prospective pour recevoir XARELTO ou l'énoxaparine; essai à double insu, multinational, comportant deux placebos et visant à démontrer la non-infériorité de XARELTO	**XARELTO** 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 12 ± 2 jours (à compter de 6 à 8 heures après la chirurgie) **Énoxaparine** 40 mg par voie sous-cutanée 1 f.p.j. pendant 13 ± 2 jours (à compter de 12 heures avant la chirurgie)	Répartition aléatoire 2 531 (XARELTO : 1 254; énoxaparine : 1 277) Évaluation de l'innocuité 2 459 (XARELTO : 1 220; énoxaparine : 1 239) AITm 1 702 (XARELTO : 824; énoxaparine : 878) AITm (TEV majeure) 1 833 (XARELTO : 908; énoxaparine : 925) Per protocole 1 631 (XARELTO : 793; énoxaparine : 838)

a L'âge moyen des sujets des essais RECORD 1 et 3 était respectivement de 63,2 ± 11,4 ans et 67,6 ± 9 ans.
Évaluation de l'innocuité = tous les sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude
AITm (analyse en intention de traiter modifiée) = analyse sur les sujets (1) chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, (2) qui avaient subi la chirurgie voulue et (3) chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée
AITm (sur la TEV majeure) = analyse sur les sujets (1) chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, (2) qui avaient subi la chirurgie voulue et (3) chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée en vue de cerner la TEV majeure
Per protocole = analyse sur les sujets (1) chez qui l'AITm pouvait être effectuée, (2) chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée (en cas de résultat positif, pas plus de 36 heures après l'arrêt du traitement par le médicament à l'étude et, en cas de résultat négatif, pas plus de 72 heures après l'arrêt du traitement par le médicament à l'étude) et (3) chez qui il n'y avait pas de manquement majeur au protocole
TEV majeure = critère composite comprenant TVP proximale, EP non mortelle et décès lié à une TEV

Les essais pivots sur XARELTO (rivaroxaban) visaient à démontrer son efficacité pour la prévention de la thromboembolie veineuse, soit la thrombose veineuse profonde (TVP) proximale et distale et l'embolie pulmonaire (EP), chez des patients subissant une arthroplastie totale élective de la hanche (ATH) ou du genou (ATG). Sur la foi des données cliniques obtenues au cours des essais de phase II, une dose de 10 mg 1 f.p.j. a été choisie pour tous les essais de phase III sur la prévention de la TEV chez les patients subissant une ATH ou une ATG. Plus de 9 500 patients (7 050 subissant une ATH et 2 531 subissant une ATG) ont participé à ces essais contrôlés, à double insu et avec répartition aléatoire (RECORD 1, 2 et 3).

Essais pivots

Les essais RECORD 1 et 3 étaient des essais multicentriques, multinationaux, prospectifs, avec répartition aléatoire, à double insu et comportant deux placebos menés pour comparer XARELTO à l'énoxaparine (voir Tableau 21). Ils visaient à démontrer la non-infériorité de XARELTO et, si la non-infériorité était démontrée, prévoyaient une seconde analyse dont l'objet était de déterminer si l'efficacité de XARELTO était supérieure à celle de l'énoxaparine. L'essai RECORD 1 a été mené auprès de patients subissant une ATH élective tandis que l'essai RECORD 3 a été mené auprès de patients subissant une ATG élective. Au cours des deux essais, l'administration de XARELTO à 10 mg 1 f.p.j., commencée pas moins de 6 heures après la chirurgie, a été comparée à celle d'énoxaparine (40 mg 1 f.p.j. à compter de 12 heures avant la chirurgie, selon les recommandations en vigueur dans de nombreux pays). Au Canada, la dose d'énoxaparine sodique approuvée pour la thromboprophylaxie chez les patients qui subissent une ATH ou une ATG élective est de 30 mg par voie sous-cutanée deux fois par jour, à compter de 12 à 24 heures après la chirurgie. Le principal critère d'évaluation, soit la survenue de toute TEV, était composite, comprenant toute TVP (distale ou proximale), l'embolie pulmonaire (EP) non mortelle et le décès toutes causes confondues. Le principal critère secondaire, soit la survenue d'une TEV majeure, était aussi composite, comprenant la TVP proximale, l'EP non mortelle et le décès lié à une TEV. Les autres critères secondaires d'évaluation de l'efficacité définis au préalable comprenaient l'incidence de la TVP (toute thrombose, dont proximale et distale) et l'incidence de la TEV symptomatique.

Les hommes et les femmes de 18 ans et plus devant subir une chirurgie élective pouvaient être inscrits aux essais en l'absence d'hémorragie active, de risque élevé d'hémorragie, d'état constituant une contre-indication au traitement par l'héparine de faible poids moléculaire et d'hépatopathie significative. Les personnes traitées par un inhibiteur de la protéase du VIH et les femmes enceintes ou qui allaitaient ne pouvaient pas participer aux essais.

Au cours des essais RECORD 1 et 3, les données démographiques et caractéristiques chirurgicales étaient semblables dans les deux groupes, sauf que significativement plus de femmes étaient inscrites à l'essai RECORD 3 (70 % du groupe traité par XARELTO et 66 % du groupe traité par l'énoxaparine; $p = 0,03$). Au cours des deux essais, les raisons d'exclure les patients de diverses analyses ont aussi été semblables.

Le Tableau 22 présente les résultats de l'analyse de la non-infériorité des essais RECORD 1 et 3 pour ce qui est de l'ensemble des TEV. Pour l'analyse primaire de l'efficacité, la différence d'incidence entre le groupe traité par XARELTO et le groupe traité par l'énoxaparine a été estimée, après stratification en fonction du pays, au moyen de la pondération de Mantel-Haenszel et l'intervalle de confiance bilatéral de 95 % correspondant pour les sujets exempts de symptômes a été déterminé. Le test de non-infériorité et le test de supériorité étaient tous deux fondés sur l'intervalle de confiance de 95 %. La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure au seuil de non-infériorité précisé au préalable, soit -3,5 % pour l'essai RECORD 1 et -4 % pour l'essai RECORD 3.

Tableau 22 – RECORD 1 (ATH) et RECORD 3 (ATG) : Analyse de non-infériorité sur le principal critère composite d'évaluation de l'efficacité (soit toute TEV[a]) et ses composantes – Population per protocole (PP)[b] pendant toute la période de traitement à double insu

	RECORD 1 (ATH)		RECORD 3 (ATG)	
	XARELTO 10 mg 1 f.p.j. N = 1 537 n (%)	**Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. N = 1 492 n (%)**	**XARELTO 10 mg 1 f.p.j. N = 793 n (%)**	**Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. N = 838 n (%)**
Toute TEV[a] (principal critère d'évaluation composite)	13 (0,9 %)	50 (3,4 %)	74 (9,3 %)	152 (18,1 %)
	Réduction du risque absolu[c] 2,5 % (1,5 à 3,6 %; $p < 0,001$)		Réduction du risque absolu[c] 8,7 % (5,4 à 12,0 %; $p < 0,001$)	
TVP (proximale et/ou distale)	11 (0,7)	47 (3,2)	74 (9,3)	147 (17,5)
EP non mortelle	2 (0,1)	1 (< 0,1)	0	3 (0,4)
Décès toutes causes confondues	1 (< 0,1)	2 (0,1)	0	2 (0,2)

a Toute TEV = TVP (proximale et/ou distale), EP non mortelle ou décès toutes causes confondues

b PP = analyse sur les sujets (1) chez qui l'AITm pouvait être effectuée, (2) chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée (en cas de résultat positif, pas plus de 36 heures après l'arrêt du traitement par le médicament à l'étude et, en cas de résultat négatif, pas plus de 72 heures après l'arrêt du traitement par le médicament à l'étude) et (3) chez qui il n'y avait pas de manquement majeur au protocole

c Réduction pondérée de Mantel-Haenszel par rapport à l'énoxaparine (non-infériorité démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure au seuil de non-infériorité précisé au préalable, soit -3,5 % pour l'essai RECORD 1 et -4 % pour l'essai RECORD 3)

Au cours des deux essais pivots, l'analyse per protocole portant sur le principal critère d'évaluation a montré que XARELTO administré à raison de 10 mg 1 f.p.j. (à compter de 6 à 8 heures après la chirurgie) n'était pas inférieur à l'énoxaparine administrée à raison de 40 mg par jour (à compter de 12 à 24 heures avant la chirurgie).

Comme la non-infériorité a été démontrée, une analyse de supériorité définie au préalable a été effectuée pour déterminer si l'efficacité de XARELTO était supérieure à celle de l'énoxaparine dans la population en intention de traiter modifiée. Le Tableau 23 et le Tableau 24 présentent l'analyse de supériorité pour ce qui est de toute TEV et les données sur le principal critère secondaire (TEV majeure) et d'autres critères secondaires pour les essais RECORD 1 et 3, respectivement.

Tableau 23 – RECORD 1 (ATH) : Analyse de supériorité pour ce qui est de toute TEV (principal critère d'évaluation composite)[a], de la TEV majeure (principal critère d'évaluation secondaire)[b] et de leurs composantes, ainsi que de certains autres critères d'évaluation de l'efficacité – Analyse en intention de traiter modifiée (AITm)[c] pendant toute la durée du traitement à double insu

Paramètre	XARELTO 10 mg		Énoxaparine 40 mg		Réduction du risque absolu[d]	Valeur *p*	Réduction du risque relatif	Valeur *p*
	n/N	% (IC de 95 %)	n/N	% (IC de 95 %)	% (IC de 95 %)		% (IC de 95 %)	
Toute TEV	18/1 595	1,1 % (0,7 à 1,8 %)	58/1 558	3,7 % (2,8 à 4,8 %)	2,6 % (1,5 à 3,7 %)	< 0,001	70 % (49 à 82 %)	*p* < 0,001
TEV majeure	4/1 686	0,2 % (0,1 à 0,6 %)	33/1 678	2,0 % (1,4 à 2,8 %)	1,7 % (1,0 à 2,5 %)	< 0,001	88 % (66 à 96 %)	*p* < 0,001
Décès toutes causes confondues	4/1 595	0,3 % (0,1 à 0,6 %)	4/1 558	0,3 % (0,1 à 0,7 %)	0,0 % (-0,4 à 0,4 %)	1,00	--	--
EP non mortelle	4/1 595	0,3 % (0,1 à 0,6 %)	1/1 558	0,1 % (< 0,1 à 0,4 %)	-0,2 % (-0,6 à 0,1 %)	0,37	--	--
TVP (proximale et/ou distale)	12/1 595	0,8 % (0,4 à 1,3 %)	53/1 558	3,4 % (2,6 à 4,4 %)	2,7 % (1,7 à 3,7 %)	< 0,001	--	--
TVP proximale	1/1 595	0,1 % (< 0,1 à 0,4 %)	31/1 558	2,0 % (1,4 à 2,8 %)	1,9 % (1,2 à 2,7 %)	< 0,001	--	--
TVP distale seulement	11/1 595	0,7 % (0,3 à 1,2 %)	22/1 558	1,4 % (0,9 à 2,1 %)	0,7 % (0,0 à 1,5 %)	0,04	--	--
Décès lié à une TEV	0/1 595	0 %	1/1 558	< 0,1 %	--	--	--	--
TEV symptomatique[e]	6/2 193	0,3 % (0,1 à 0,6 %)	11/2 206	0,5 % (0,3 à 0,9 %)	0,2 % (-0,1 à 0,6 %)	0,22	--	--

a Toute TEV = critère composite comprenant TVP (proximale et/ou distale), EP non mortelle ou décès toutes causes confondues

b TEV majeure = critère composite comprenant TVP proximale, EP non mortelle et décès lié à une TEV

c AITm = analyse sur les sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, qui avaient subi la chirurgie voulue et chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée

d Réduction pondérée de Mantel-Haenszel par rapport à l'énoxaparine donnée pour tous les critères d'évaluation, sauf l'EP non mortelle et les décès toutes causes confondues, pour lesquels des estimations non pondérées (exactes) étaient données. La supériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC était de plus de zéro.

e Sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée (qui avaient subi la chirurgie voulue). Ces sujets ont été utilisés parce que l'évaluation des événements symptomatiques est possible dans l'ensemble de la population, qu'une phlébographie convenable ait ou non été faite.

Tableau 24 – RECORD 3 (ATG) : Analyse de supériorité pour ce qui est de toute TEV (principal critère d'évaluation composite)[a], de la TEV majeure (principal critère d'évaluation secondaire)[b] et de leurs composantes, ainsi que de certains autres critères d'évaluation de l'efficacité – Analyse en intention de traiter modifiée (AITm)[c] pendant toute la durée du traitement à double insu

Paramètre	XARELTO 10 mg		Énoxaparine 40 mg		Réduction du risque absolu[d]	Valeur *p*	Réduction du risque relatif	Valeur *p*
	n/N	% (IC de 95 %)	n/N	% (IC de 95 %)	% (IC de 95 %)		% (IC de 95 %)	
Toute TEV	79/824	9,6 % (7,7 à 11,8 %)	166/878	18,9 % (16,4 à 21,7 %)	9,2 % (5,9 à 12,4 %)	< 0,001	49 % (35 à 61 %)	< 0,001
TEV majeure	9/908	1,0 % (0,5 à 1,9 %)	24/925	2,6 % (1,7 à 3,8 %)	1,6 % (0,4 à 2,8 %)	0,01	62 % (18 à 82 %)	0,016
Décès toutes causes confondues	0/824	0 % (0,0 à 0,5 %)	2/878	0,2 % (0,0 à 0,8 %)	0,2 % (-0,2 à 0,8 %)	0,23	--	--
EP non mortelle	0/824	0 % (0,0 à 0,3 %)	4/878	0,5 % (0,1 à 1,2 %)	0,5 % (0,0 à 1,2 %)	0,06	--	--
TVP (proximale et/ou distale)	79/824	9,6 % (7,7 à 11,8 %)	160/878	18,2 % (15,7 à 20,9 %)	8,4 % (5,2 à 11,7 %)	< 0,001	--	--
TVP proximale	9/824	1,1 % (0,5 à 2,1 %)	20/878	2,3 % (1,4 à 3,5 %)	1,1 % (-0,1 à 2,3 %)	0,07	--	--
TVP distale seulement	70/824	8,5 % (6,7 à 10,6 %)	140/878	15,9 % (13,6 à 18,5 %)	7,3 % (4,3 à 10,4 %)	< 0,001	--	--
Décès lié à une TEV	0/824	0 %	0/878	0 %	--	--	--	--
TEV symptomatique[e]	8/1 201	0,7 % (0,3 à 1,3 %)	24/1 217	2,0 % (1,3 à 2,9 %)	1,3 % (0,4 à 2,2 %)	0,005	--	--

a Toute TEV = critère composite comprenant TVP (proximale et/ou distale), EP non mortelle ou décès toutes causes confondues

b TEV majeure = critère composite comprenant TVP proximale, EP non mortelle et décès lié à une TEV

c AITm = analyse sur les sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, qui avaient subi la chirurgie voulue et chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée

d Réduction pondérée de Mantel-Haenszel par rapport à l'énoxaparine donnée pour tous les critères d'évaluation, sauf l'EP non mortelle et les décès toutes causes confondues, pour lesquels des estimations non pondérées (exactes) étaient données. La supériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC était de plus de zéro.

e Sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée (qui avaient subi la chirurgie voulue). Ces sujets ont été utilisés parce que l'évaluation des événements symptomatiques est possible dans l'ensemble de la population, qu'une phlébographie convenable ait ou non été faite.

Les résultats de l'analyse prédéfinie de l'efficacité portant sur une population en intention de traiter modifiée indiquent que XARELTO administré après la chirurgie à raison de 10 mg 1 f.p.j. est supérieur pour la prévention de la TVP à l'énoxaparine administrée à raison de 40 mg 1 f.p.j. (à compter de 12 heures avant la chirurgie). Au Canada, la posologie approuvée de l'énoxaparine est de 30 mg toutes les 12 heures (à compter de 12 à 24 heures après la chirurgie). Aucune étude définitive n'a été menée pour comparer directement la posologie de l'énoxaparine approuvée au Canada à celle utilisée au cours des essais RECORD 1 et 3 des points de vue de l'innocuité et de l'efficacité.

Le Tableau 25 résume les résultats relatifs aux hémorragies parmi les sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée (3 429 traités par XARELTO et 3 463 traités par l'énoxaparine) au cours des essais pivots (RECORD 1 et 3). Au cours de l'essai RECORD 1, des effets indésirables graves survenus sous traitement et liés au médicament ont été signalés chez 26 (1,2 %) patients traités par XARELTO et 23 (1,0 %) patients traités par l'énoxaparine. Au cours de l'essai RECORD 3, des effets indésirables graves survenus sous traitement et liés au médicament ont été signalés chez 26 (2,1 %) patients traités par XARELTO et 19 (1,5 %) patients traités par l'énoxaparine.

Tableau 25 – Essais RECORD 1 et 3 : Détail des hémorragies survenues sous traitement (patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée)[a]

	RECORD 1 (ATH)			RECORD 3 (ATG)		
	XARELTO 10 mg 1 f.p.j. N = 2 209	**Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. N = 2 224**	**Valeur *p***	**XARELTO 10 mg 1 f.p.j. N = 1 220**	**Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. N = 1 239**	**Valeur *p***
Toute hémorragie n (%) (IC de 95 %)	133 (6,0 %) (5,1 à 7,1 %)	131 (5,9 %) (5,0 à 7,0 %)	0,90	60 (4,9 %) (3,8 à 6,3 %)	60 (4,8 %) (3,7 à 6,2 %)	1,0
Hémorragie majeure[b] n (%) (IC de 95 %)	6 (0,3 %) (0,1 à 0,6 %)	2 (0,1 %) (< 0,1 à 0,3 %)	0,18	7 (0,6 %) (0,2 à 1,2 %)	6 (0,5 %) (0,2 à 1,1 %)	0,79
Hémorragie mortelle[c]	1 (< 0,1 %)[b]	0 (0,0 %)	--	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	--
Hémorragie d'un organe critique n (%)	1 (< 0,1 %)	0 (0,0 %)	--	1 (0,1 %)	2 (0,2 %)	--
Hémorragie exigeant une nouvelle opération n (%)	2 (0,1 %)	1 (< 0,1 %)	--	5 (0,4 %)	4 (0,3 %)	--
Hémorragie cliniquement manifeste et autre que de la plaie opératoire associée à une chute du taux d'hémoglobine n (%)	2 (0,1 %)	1 (< 0,1 %)	--	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	--

	RECORD 1 (ATH)			RECORD 3 (ATG)		
	XARELTO 10 mg 1 f.p.j. N = 2 209	**Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. N = 2 224**	**Valeur *p***	**XARELTO 10 mg 1 f.p.j. N = 1 220**	**Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. N = 1 239**	**Valeur *p***
Hémorragie cliniquement manifeste et autre que de la plaie opératoire entraînant la transfusion de ≥ 2 unités de sang n (%)	2 (0,1 %)	1 (< 0,1 %)	--	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	--
Hémorragie non majeure[d] n (%)	128 (5,8 %)	129 (5,8 %)	--	53 (4,3 %)	54 (4,4 %)	--
Hémorragie non majeure cliniquement significative n (%)	65 (2,9 %)	54 (2,4 %)	--	33 (2,7 %)	28 (2,3 %)	--
Complications hémorragiques de la plaie[e] n (%)	34 (1,5 %)	38 (1,7 %)	--	25 (2,0 %)	24 (1,9 %)	--

a Les patients peuvent avoir présenté plus d'un type d'hémorragie et une hémorragie pouvait tomber dans plus d'une catégorie; les hémorragies survenues sous traitement et confirmées par le comité décisionnel comprenaient celles commençant après le début du traitement par le médicament à l'étude et jusqu'à deux jours après la dernière dose du médicament à l'étude.

b Étaient considérées majeures (1) les hémorragies mortelles, (2) les hémorragies d'un organe critique (p. ex. rétropéritonéales, intracrâniennes, intra-oculaires ou intrarachidiennes/ponctions hémorragiques), (3) les hémorragies exigeant une nouvelle opération, (4) les hémorragies cliniquement manifestes et autres que de la plaie opératoire associées à une chute de 2 g/dL ou plus du taux d'hémoglobine ou entraînant la transfusion d'au moins deux unités de sang entier ou de globules rouges concentrés.

c Survenue avant l'administration de la première dose de rivaroxaban.

d Les hémorragies non majeures étaient celles qui ne répondaient pas aux critères d'hémorragie majeure.

e Hématome excessif de la plaie et hémorragie de la plaie opératoire signalée.

Essai de soutien de phase III

L'essai RECORD 2 était un essai prospectif à double insu, avec répartition aléatoire et comportant deux placebos mené auprès de 2 509 patients (évaluation de l'innocuité : 2 457 patients; analyse en intention de traiter modifiée : 1 733 patients) subissant une ATH. L'objet de l'essai RECORD 2 était d'évaluer la thromboprophylaxie prolongée (35 ± 4 jours) par XARELTO. Son plan, ses critères d'inclusion/d'exclusion et ses critères d'évaluation étaient semblables à ceux de l'essai RECORD 1, sauf que l'énoxaparine (40 mg 1 f.p.j., première dose administrée avant la chirurgie) a été administrée pendant moins de temps (12 ± 2 jours) que XARELTO (10 mg 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours). On ne peut s'appuyer sur cet essai pour comparer l'efficacité de XARELTO à celle de l'énoxaparine en raison de la durée différente du traitement par XARELTO et l'énoxaparine.

Tableau 26 – RECORD 2 (ATH) : Analyse de supériorité pour ce qui est de toute TEV (principal critère d'évaluation composite)[a], de la TEV majeure (principal critère d'évaluation secondaire)[b] et de leurs composantes, ainsi que de certains autres critères d'évaluation de l'efficacité – Analyse en intention de traiter modifiée (AITm)[c] pendant toute la durée du traitement à double insu

Paramètre	XARELTO 10 mg 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours		Énoxaparine 40 mg pendant 12 ± 2 jours		Réduction du risque absolu[d]	Valeur *p*	Réduction du risque relatif	Valeur *p*
	n/N	% (IC de 95 %)	n/N	% (IC de 95 %)	% (IC de 95 %)		% (IC de 95 %)	
Toute TEV	17/864	2,0 % (1,2 à 3,1 %)	81/869	9,3 % (7,5 à 11,5 %)	7,3 % (5,2 à 9,4 %)	< 0,0001	79 % (65 à 87 %)	< 0,001
TEV majeure	6/961	0,6 % (0,2 à 1,4 %)	49/962	5,1 % (3,8 à 6,7 %)	4,5 % (3,0 à 6,0 %)	< 0,0001	88 % (71 à 95 %)	< 0,001
Décès toutes causes confondues	2/864	0,2 % (< 0,1 à 0,8 %)	6/869	0,7 % (0,3 à 1,5 %)	0,5 % (-0,2 à 1,3 %)	0,29	--	--
EP non mortelle	1/864	0,1 % (< 0,1 à 0,6 %)	4/869	0,5 % (0,1 à 1,2 %)	0,3 % (-0,2 à 1,1 %)	0,37	--	--
TVP (proximale et/ou distale)	14/864	1,6 % (0,9 à 2,7 %)	71/869	8,2 % (6,4 à 10,2 %)	6,5 % (4,5 à 8,5 %)	< 0,0001	--	--
TVP proximale	5/864	0,6 % (0,2 à 1,3 %)	44/869	5,1 % (3,7 à 6,7 %)	4,5 % (2,9 à 6,0 %)	< 0,0001	--	--
TVP distale seulement	9/864	1,0 % (0,5 à 2,0 %)	27/869	3,1 % (2,1 à 4,5 %)	2,0 % (0,7 à 3,3 %)	0,0025	--	--
Décès lié à une TEV	0/864	0 %	1/869	0,1 %	--	--	--	--
TEV symptomatique[e]	3/1 212	0,2 % (< 0,1 à 0,7 %)	15/1 207	1,2 % (0,7 à 2,0 %)	1,0 % (0,3 à 1,8 %)	0,0040	--	--

a Toute TEV = critère composite comprenant TVP (proximale et/ou distale), EP non mortelle ou décès toutes causes confondues

b TEV majeure = critère composite comprenant TVP proximale, EP non mortelle et décès lié à une TEV

c AITm = analyse sur les sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, qui avaient subi la chirurgie voulue et chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée

d Réduction pondérée de Mantel-Haenszel par rapport à l'énoxaparine donnée pour tous les critères d'évaluation, sauf l'EP non mortelle et les décès toutes causes confondues, pour lesquels des estimations non pondérées (exactes) étaient données. La supériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC était de plus de zéro.

e Sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée (qui avaient subi la chirurgie voulue). Ces sujets ont été utilisés parce que l'évaluation des événements symptomatiques est possible dans l'ensemble de la population, qu'une phlébographie convenable ait ou non été faite.

Tableau 27 – Essai RECORD 2 (ATH) : Détail des hémorragies survenues sous traitement (patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée)[a]

	XARELTO 10 mg 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours N = 1 228	Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. pendant 12 ± 2 jours N = 1 229	Valeur *p*
Toute hémorragie **n (%)** **(IC de 95 %)**	81 (6,6 %) (5,3 % à 8,1 %)	68 (5,5 %) (4,3 % à 7,0 %)	0,27
Hémorragie majeure[b] **n (%)** **(IC de 95 %)**	1 (0,1 %) (0,0 à 0,5)	1 (0,1 %) (0,0 à 0,5)	1,00
Hémorragie mortelle	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	--
Hémorragie d'un organe critique **n (%)**	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	--
Hémorragie exigeant une nouvelle opération **n (%)**	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	--
Hémorragie cliniquement manifeste et autre que de la plaie opératoire associée à une chute du taux d'hémoglobine **n (%)**	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	--
Hémorragie cliniquement manifeste et autre que de la plaie opératoire entraînant la transfusion de ≥ 2 unités de sang **n (%)**	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	--
Hémorragie non majeure[c] **n (%)**	80 (6,5 %)	67 (5,5 %)	--
Hémorragie non majeure cliniquement significative **n (%)**	40 (3,3 %)	33 (2,7 %)	--
Complications hémorragiques de la plaie[d] **n (%)**	20 (1,6 %)	21 (1,7 %)	--

a Les patients peuvent avoir présenté plus d'un type d'hémorragie et une hémorragie pouvait tomber dans plus d'une catégorie; les hémorragies survenues sous traitement et confirmées par le comité décisionnel comprenaient celles commençant après le début du traitement par le médicament à l'étude et jusqu'à deux jours après la dernière dose du médicament à l'étude.

b Étaient considérées majeures (1) les hémorragies mortelles, (2) les hémorragies d'un organe critique (p. ex. rétropéritonéales, intracrâniennes, intra-oculaires ou intrarachidiennes/ponctions hémorragiques), (3) les hémorragies exigeant une nouvelle opération, (4) les hémorragies cliniquement manifestes et autres que de la plaie opératoire associées à une chute de 2 g/dL ou plus du taux d'hémoglobine ou entraînant la transfusion d'au moins deux unités de sang entier ou de globules rouges concentrés.

c Les hémorragies non majeures étaient celles qui ne répondaient pas aux critères d'hémorragie majeure.

d Hématome excessif de la plaie et hémorragie de la plaie opératoire signalée.

Les résultats de cet essai ont démontré que l'administration prophylactique prolongée (pendant 35 jours) de XARELTO à 10 mg 1 f.p.j. avait réduit de façon cliniquement importante la fréquence de toute TEV, de la TEV majeure et de la TEV symptomatique chez les patients ayant subi une ATH, sans augmenter le risque d'hémorragie.

Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes

Tableau 28 – Résumé des essais pivots sur le traitement de la TEV et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes

Essai	Plan	Traitement	Patients
EINSTEIN DVT	Essai multicentrique, avec répartition aléatoire, ouvert et axé sur les événements visant à démontrer la non-infériorité de l'efficacité	XARELTO 15 mg 2 f.p.j. pendant 3 semaines, puis 20 mg 1 f.p.j. pendant 3, 6 ou 12 mois[a] Traitement habituel Énoxaparine 2 f.p.j. en association à un AVK, puis AVK seul pendant 3, 6 ou 12 mois[a]	Répartition aléatoire 3 449 (XARELTO : 1 731; énox-AVK : 1 718) Évaluation de l'innocuité 3 429 (XARELTO : 1 718; énox-AVK : 1 711) Per protocole 3 096 (XARELTO : 1 525; énox-AVK : 1 571)
EINSTEIN PE			Répartition aléatoire 4 833 (XARELTO : 2 420; énox-AVK : 2 413) Évaluation de l'innocuité 4 817 (XARELTO : 2 412; énox-AVK : 2 405) Per protocole 4 462 (XARELTO : 2 224; énox-AVK : 2 238)
Prolongation de l'essai EINSTEIN	Essai multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et axé sur les événements visant à démontrer la supériorité de l'efficacité chez des sujets présentant une TVP ou une EP proximale symptomatique	XARELTO 20 mg 1 f.p.j. ou placebo pendant 6 ou 12 mois[a]	Répartition aléatoire 1 197 (XARELTO : 602; placebo 594)
EINSTEIN CHOICE	Essai multicentrique, avec répartition aléatoire, comportant deux placebos, contrôlé par substance active (AAS) et axé sur les événements visant à démontrer la supériorité de l'efficacité chez des sujets présentant une TVP et/ou une EP symptomatique	XARELTO 10 ou 20 mg ou AAS 100 mg 1 f.p.j.[b]	Répartition aléatoire 3 396 (XARELTO à 20 mg : 1 121; XARELTO à 10 mg : 1 136; AAS à 100 mg : 1 139)

a Durée du traitement déterminée par l'investigateur

b La durée individuelle (réelle) du traitement dépendait de la date de randomisation : elle était soit de 12 mois, soit de 9 à moins de 12 mois, soit de 6 mois

Évaluation de l'innocuité = sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude

AVK = antagoniste de la vitamine K; énox = énoxaparine; AAS = acide acétylsalicylique

Le programme de développement clinique EINSTEIN comportait quatre essais de phase III. Les essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE ont évalué le traitement de la TEV et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes. La prolongation de l'essai EINSTEIN visait à déterminer s'il était avantageux de poursuivre le traitement chez les sujets pour lesquels il y avait une incertitude clinique en ce qui a trait au rapport risque-avantage absolu du traitement prolongé.

Pouvaient participer à la prolongation de l'essai EINSTEIN les patients atteints de TEV qui avaient été traités par le rivaroxaban ou par l'association énoxaparine-AVK pendant six ou douze mois au cours de l'essai EINSTEIN DVT ou EINSTEIN PE ou qui avaient été traités pendant six à quatorze mois par un AVK et chez qui l'avantage de la poursuite du traitement anticoagulant était incertain. Les sujets chez qui on jugeait qu'un traitement de six à douze mois avait été suffisant ou ceux qui devaient recevoir un traitement anticoagulant de plus longue durée ne pouvaient participer à la prolongation de l'essai EINSTEIN.

Pouvaient participer à l'essai EINSTEIN CHOICE les patients chez qui la TEV symptomatique était confirmée, qui avaient reçu un traitement anticoagulant pendant six à douze mois et chez qui l'avantage de la poursuite du traitement anticoagulant était incertain. Les patients chez qui la poursuite d'un traitement anticoagulant à des doses thérapeutiques était indiquée ne pouvaient participer à l'essai.

Au cours de l'essai EINSTEIN DVT, l'investigateur décidait de la durée du traitement (soit 3, 6 ou 12 mois) avant la répartition aléatoire, d'après une évaluation des risques et les lignes directrices locales. Près de la moitié des sujets a été traitée pendant six à neuf mois.

Au cours des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE, XARELTO a été comparé à la bithérapie habituelle, soit l'énoxaparine et un AVK administrés pendant au moins cinq jours, jusqu'à ce que le rapport TP/INR (temps de prothrombine/rapport normalisé international) soit dans l'intervalle thérapeutique (≥ 2,0), puis un AVK seul à une dose produisant un rapport TP/INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0.

Tableau 29 – Comorbidités et caractéristiques des sujets des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE et de la prolongation de l'essai EINSTEIN – Population en intention de traiter

	Essai EINSTEIN DVT	Essai EINSTEIN PE	Prolongation de l'essai EINSTEIN	Essai EINSTEIN CHOICE
Hommes (%)	57 %	53 %	58 %	55 %
Âge moyen (années)	56	58	58	59
Clairance de la créatinine (mL/min)				
< 50	7 %	8 %	7 %	5 %
50 à < 80	23 %	25 %	21 %	25 %
≥ 80	68 %	66 %	62 %	70 %
Facteurs de risque				
TVP/EP idiopathique	48 %	49 %	59 %	41 %
Chirurgie récente ou traumatisme	19 %	17 %	4,1 %	13 %
Immobilisation	15 %	16 %	14 %	11 %
TEV antérieure	19 %	19 %	16 %	18 %
Temps moyen passé dans l'écart thérapeutique, groupe énox-AVK	58 %[a]	63 %[b]	s/o	s/o
Sujets nord-américains	64 %	63 %	s/o	s/o
Traitement anticoagulant avant la répartition aléatoire[c]	73 %	92 %	s/o	s/o
Durée réelle du traitement dans le groupe traité par XARELTO				
≥ 3 mois	92 %	92 %	91 %	s/o
≥ 6 mois	68 %	73 %	62 %	s/o
≥ 12 mois	3 %	4 %	2 %	s/o

a Temps moyen passé dans l'écart thérapeutique non ajusté. Le temps moyen passé dans l'écart thérapeutique ajusté est de 60 %.
b Temps moyen passé dans l'écartintervalle thérapeutique ajusté
c Dans la majorité des cas, la durée du traitement anticoagulant avant la répartition aléatoire n'avait été que de 24 heures.
s/o = sans objet

Tableau 30 – Critères d'évaluation de l'efficacité des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE et de la prolongation de l'essai EINSTEIN – Population en intention de traiter

	Essai EINSTEIN DVT			Essai EINSTEIN PE			Prolongation de l'essai EINSTEIN		
	XARELTO N = 1 731	**Énox-AVK N = 1 718**	**RR (IC de 95 %) valeur *p***	**XARELTO N = 2 419**	**Énox-AVK N = 2 413**	**RR (IC de 95 %) valeur *p***	**XARELTO N = 602**	**Placebo N = 594**	**RR (IC de 95 %) valeur *p***
TEV récurrente symptomatique[b]	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)	0,68 (0,44-1,04) $p < 0,001$[a]	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)	1,12 (0,754-1,68) $p = 0,0026$[a]	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)	0,18 (0,09-0,39) $p < 0,001$
Type de TEV récurrente symptomatique									
EP mortelle	1 (< 0,1 %)	0	-	3 (0,1 %)	1 (< 0,1 %)		0	1 (0,2 %)	
Décès dans lequel la possibilité d'EP ne pouvait être écartée	3 (0,2 %)	6 (0,3 %)	-	8 (0,3 %)	6 (0,2 %)	-	1 (0,2 %)	0	-
EP récurrente seulement	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)	-	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)	-	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)	-
TVP récurrente et EP	1 (< 0,1 %)	0	-	0	2 (< 0,1 %)	-	n.é.	n.é.	-
TVP récurrente seulement	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)	-	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)	-	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)	-
TEV récurrente symptomatique et mortalité toutes causes confondues	69 (4,0 %)	87 (5,1 %)	0,72 (0,53-0,99) $p = 0,044$[c]	97 (4,0 %)	82 (3,4 %)	1,16 (0,86-1,55) $p = 0,3333$[c]	8 (1,3 %)	43 (7,2 %)	0,18 (0,085-0,38) ($p < 0,0001$)[c]
Avantage clinique net	51 (2,9 %)	73 (4,2 %)	0,67 (0,47-0,95) $p = 0,027$[c]	83 (3,4 %)	96 (4,0 %)	0,85 (0,63-1,14) $p = 0,2752$[c]	12 (2,0 %)	42 (7,1 %)	0,28 (0,15-0,53) $p < 0,0001$
Tous les événements vasculaires survenus pendant le traitement	12 (0,7 %)	14 (0,8 %)	0,79 (0,36-1,71) $p = 0,55$[c]	35 (1,5 %)	37 (1,5 %)	0,94 0,59-1,49 $p = 0,7780$)[c]	3 (0,5)	44 (0,7 %)	0,74 (0,17-3,3) $p = 0,69$
Mortalité toutes causes confondues	38 (2,2 %)	49 (2,9 %)	0,67 (0,44-1,02) ($p = 0,06$)[c]	58 (2,4 %)	50 (2,1 %)	1,13 (0,77-1,65) $p = 0,5260$	1 (0,2 %)	2 (0,3 %)	-

a Valeur *p* pour la non-infériorité (unilatérale)

b Chez certains patients, il y a eu plus d'un événement.

c Valeur *p* pour la supériorité (bilatérale)

n.é. = non évaluée

Tableau 31 – Critères d'évaluation de l'efficacité de l'essai EINSTEIN CHOICE

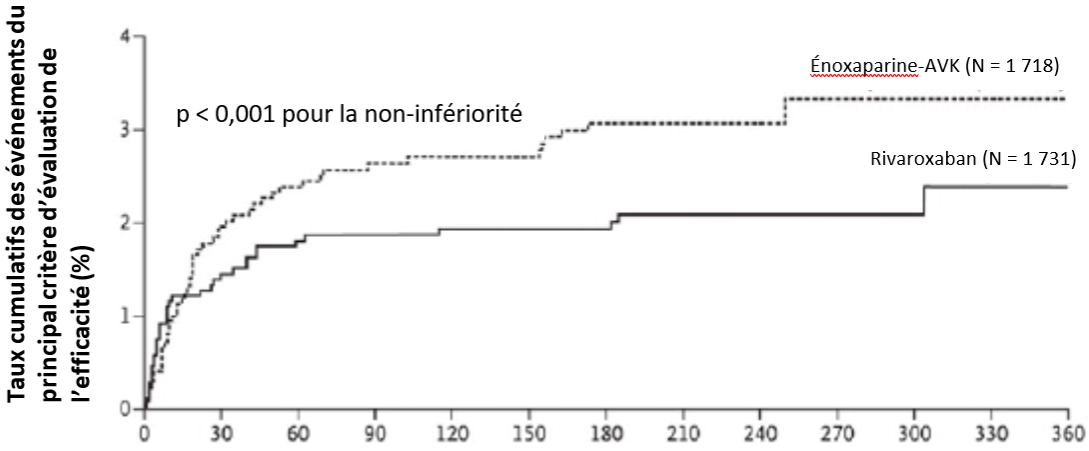
	XARELTO 10 mg N = 1 127	XARELTO 20 mg N = 1 107	AAS 100 mg N = 1 131	20 mg de rivaroxaban *vs* 100 mg d'AAS RR[a] (IC de 95 %) valeur *p*	10 mg de rivaroxaban *vs* 100 mg d'AAS RR[a] (IC de 95 %) valeur *p*
TEV récurrente symptomatique[b]	13 (1,2 %)	17 (1,5 %)	50 (4,4)	0,34 (0,20-0,59) *p* = 0,0001[c]	0,26 (0,14-0,47) *p* < 0,001[c]
TEV récurrente symptomatique et mortalité toutes causes confondues	15 (1,3 %)	23 (2,1 %)	55 (4,9 %)	0,42 (0,26-0,68) *p* = 0,0005	0,27 (0,15-0,47) *p* < 0,0001
Avantage clinique net	17 (1,5 %)	23 (2,1 %)	53 (4,7 %)	0,44 (0,27-0,71) *p* = 0,0009[c]	0,32 (0,18-0,55) *p* = < 0,0001[c]

a Valeur *p* pour la non-infériorité (unilatérale)
b Chez certains patients, il y a eu plus d'un événement.
c Valeur *p* pour la supériorité (bilatérale)

Essai EINSTEIN DVT

Au cours de l'essai EINSTEIN DVT, on a atteint le principal objectif, qui était de démontrer la non-infériorité de XARELTO par rapport à l'association énoxaparine-AVK pour la prévention de la TEV récurrente symptomatique, principal critère d'évaluation (RR de 0,68 [IC de 95 % = 0,44 à 1,04], *p* < 0,001) (Tableau 30 et Figure 3). Les résultats des analyses per protocole ont été semblables à ceux de l'analyse en intention de traiter. Pour ce qui est du test de supériorité défini au préalable, les résultats n'ont pas été statistiquement significatifs (*p* = 0,0764). Les taux d'incidence des événements du principal critère d'évaluation de l'innocuité (hémorragies majeures et hémorragies non majeures cliniquement significatives) et des événements du critère secondaire d'évaluation de l'innocuité (hémorragies majeures) ont été semblables dans les deux groupes (RR de 0,97 [IC de 95 % = 0,76 à 1,22], *p* = 0,77 et RR de 0,65 [IC de 95 % = 0,33 à 1,30], *p* = 0,21, respectivement). Pour ce qui est de l'avantage clinique net, critère secondaire défini au préalable (critère composite comprenant le principal critère d'évaluation de l'efficacité et les hémorragies majeures), le RR a été de 0,67 (IC de 95 % = 0,47 à 0,95, valeur *p* nominale = 0,03) en faveur de XARELTO. L'efficacité et l'innocuité relatives ont été constantes, indépendamment du traitement préalable (aucun traitement, HFPM, héparine non fractionnée ou fondaparinux) et de la durée du traitement (3, 6 et 12 mois). Pour ce qui est des autres critères d'évaluation secondaires, les résultats ont été comme suit : il y a eu des événements vasculaires pendant le traitement chez 12 patients (0,7 %) traités par XARELTO et 14 patients (0,8 %) traités par l'association énoxaparine-AVK (RR de 0,79 [IC de 95 % = 0,36 à 1,71], *p* = 0,55) et il y a eu au total 38 décès (2,2 %) dans le groupe traité par XARELTO et 49 décès (2,9 %) dans le groupe traité par l'association énoxaparine-AVK au cours de la durée prévue du traitement (*p* = 0,06).

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier des taux cumulatifs des événements du principal critère d'évaluation de l'efficacité au cours de l'essai EINSTEIN DVT – Population en intention de traiter



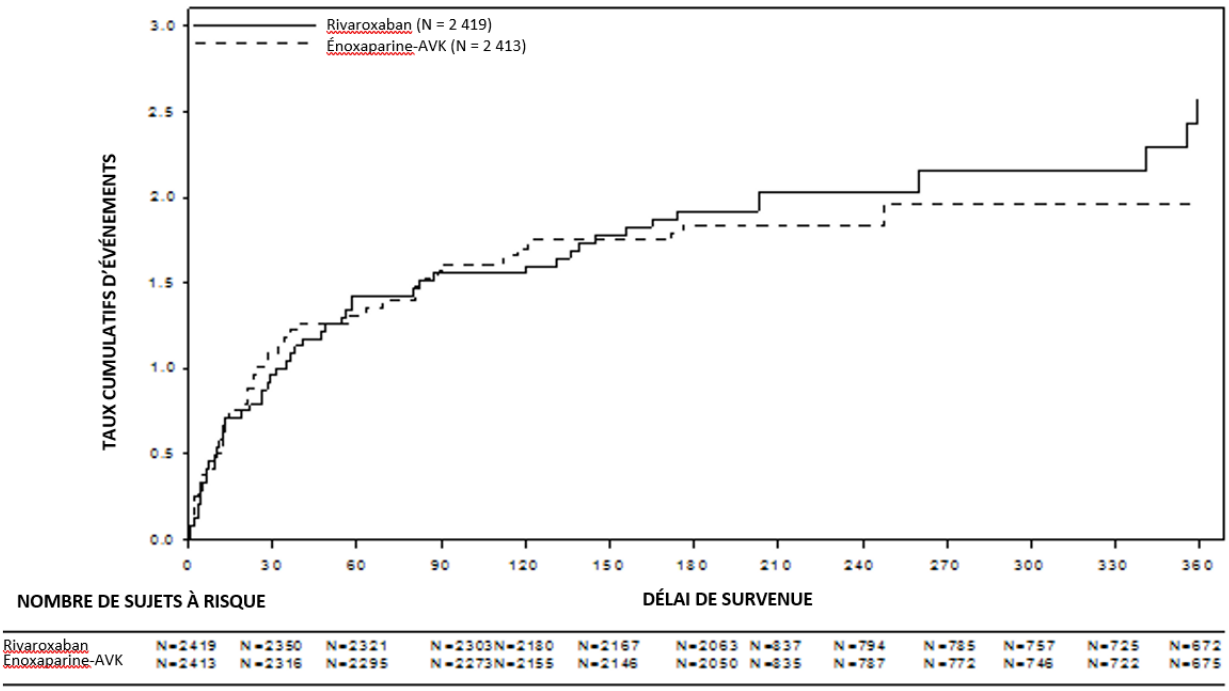
N^bre à risque													
Rivaroxaban	1731	1668	1648	1621	1424	1412	1220	400	369	363	345	309	266
Énoxaparine-AVK	1718	1616	1581	1553	1368	1358	1186	380	362	337	325	297	264

Essai EINSTEIN PE

Au cours de l'essai EINSTEIN PE, on a atteint le principal objectif, qui était de démontrer la non-infériorité de XARELTO par rapport à l'association énoxaparine-AVK pour la prévention de la TEV récurrente symptomatique, principal critère d'évaluation de l'efficacité (RR de 1,12 [IC de 95 % : 0,75 à 1,68], *p* = 0,0026) (Tableau 30 et Figure 4). Les résultats des analyses per protocole ont été semblables à ceux de l'analyse en intention de traiter. Pour ce qui est du test de supériorité défini au préalable, les résultats n'ont pas été statistiquement significatifs (*p* = 0,5737). Le taux d'incidence des événements du principal critère d'évaluation de l'innocuité (hémorragies majeures et hémorragies non majeures cliniquement significatives) a été semblable dans les deux groupes (RR de 0,90 [IC de 95 % : 0,76 à 1,07], *p* = 0,2305). Pour ce qui est des hémorragies majeures, le taux d'incidence a été légèrement en faveur du groupe traité par XARELTO (RR de 0,49 [IC de 95 % : 0,31 à 0,79], *p* = 0,003). Pour ce qui est de l'avantage clinique net, critère secondaire défini au préalable (critère composite comprenant le principal critère d'évaluation de l'efficacité et les hémorragies majeures), le RR a été de 0,85 ([IC de 95 % : 0,63 à 1,14], *p* = 0,27) en faveur de XARELTO. L'efficacité et l'innocuité relatives ont été constantes, indépendamment du traitement préalable (aucun traitement, HFPM, héparine non fractionnée ou fondaparinux) et de la durée du traitement (3, 6 et 12 mois). Pour ce qui est des autres critères d'évaluation secondaires, les résultats ont été comme suit : il y a eu des événements vasculaires pendant le traitement chez 41 patients (1,7 %) traités par XARELTO et 39 patients (1,6 %) traités par l'association énoxaparine-AVK (RR de 1,04 [IC de 95 % : 0,67 à 1,61], *p* = 0,86) et il y a eu au total 58 décès (2,4 %) dans le groupe traité par XARELTO et 50 décès (2,1 %) dans le groupe traité par l'association énoxaparine-AVK au cours de la durée prévue du traitement (*p* = 0,53).

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier du taux cumulatif des événements du principal critère d'évaluation de l'efficacité au cours de l'essai 11702 PE – Population en intention de traiter

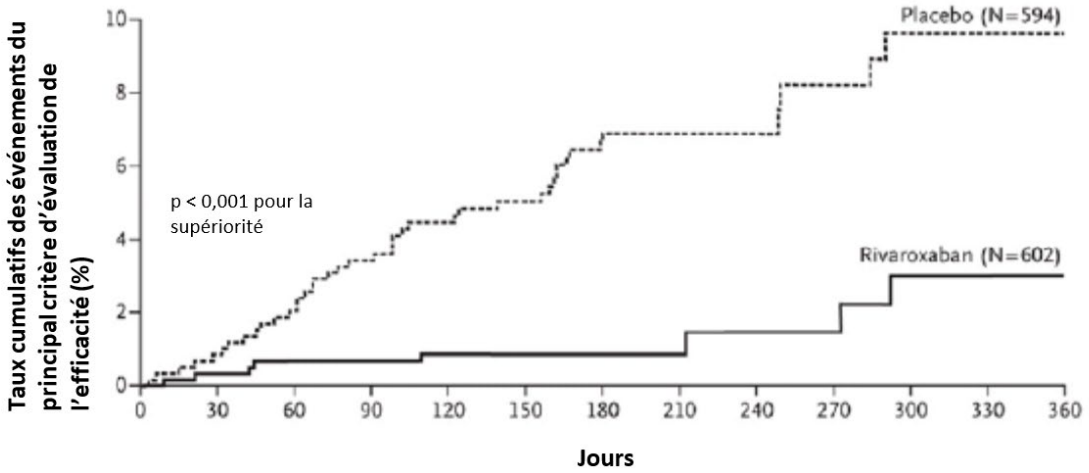
Graphique : Courbe de Kaplan-Meier – taux cumulatif des événements du principal critère d'évaluation de l'efficacité
Point temporel : Survenue de l'événement ou fin de la durée prévue du traitement
Population : Intention de traiter



Prolongation de l'essai EINSTEIN

Au cours de la prolongation de l'essai EINSTEIN, XARELTO a été supérieur au placebo pour ce qui est du principal critère d'évaluation de l'efficacité, le RR ayant été de 0,18 (IC de 95 % : 0,09 à 0,39, $p < 0,001$; réduction du risque relatif de 82 %) (Tableau 30 et Figure 5). Pour ce qui est du principal critère d'évaluation de l'innocuité (hémorragies majeures), il n'y a pas eu de différence significative entre les patients traités par XARELTO et ceux du groupe placebo ($p = 0,11$). Pour ce qui est de l'avantage clinique net, critère secondaire défini au préalable (critère composite comprenant le principal critère d'évaluation de l'efficacité et les hémorragies majeures), le RR a été de 0,28 (IC de 95 % : 0,15 à 0,53), $p < 0,001$) en faveur de XARELTO. Pour ce qui est des autres critères d'évaluation secondaires, les résultats ont été comme suit : il y a eu des événements vasculaires chez 3 patients traités par XARELTO et 4 patients du groupe placebo (RR de 0,74 [IC de 95 % : 0,17 à 3,3], $p = 0,69$) et il y a eu au total 1 décès (0,2 %) dans le groupe traité par XARELTO et 2 décès (0,3 %) dans le groupe placebo.

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier des taux cumulatifs des événements du principal critère d'évaluation de l'efficacité au cours de la prolongation de l'essai EINSTEIN



Essai EINSTEIN CHOICE

L'essai EINSTEIN CHOICE sur la prévention de l'EP mortelle ou de la TVP/de l'EP récurrente symptomatique non mortelle a été mené auprès de 3 396 patients présentant une TVP et/ou une EP symptomatiques confirmées qui avaient terminé un traitement anticoagulant à des doses thérapeutiques de six à douze mois et chez qui la poursuite de ce traitement n'était pas indiquée. Les patients chez qui la poursuite d'un traitement anticoagulant à des doses thérapeutiques était indiquée ne pouvaient participer à l'essai. La durée du traitement était de jusqu'à douze mois, selon la date individuelle de la répartition aléatoire (médiane : 351 jours). On a comparé 20 mg de XARELTO 1 f.p.j. et 10 mg de XARELTO 1 f.p.j. à 100 mg d'acide acétylsalicylique 1 f.p.j.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la TEV récurrente symptomatique, critère composite comprenant la TVP récurrente ou l'EP mortelle ou non. Le critère secondaire d'évaluation de l'efficacité était aussi composite, comprenant le critère primaire d'évaluation de l'efficacité, l'infarctus du myocarde, l'AVC ischémique ou l'embolie systémique hors SNC.

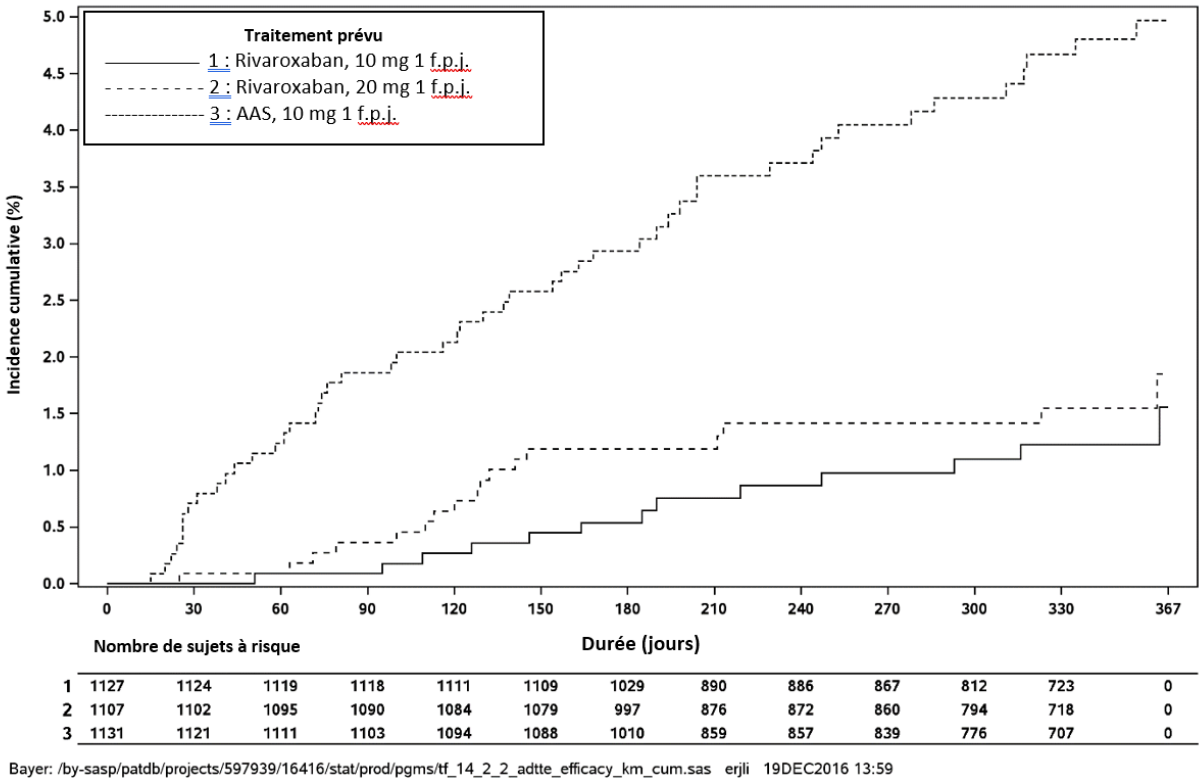
Au cours de l'essai EINSTEIN CHOICE, la supériorité des doses de XARELTO de 20 et 10 mg sur la dose de 100 mg d'acide acétylsalicylique, critère primaire d'évaluation de l'efficacité, a été démontrée. Les doses de XARELTO de 20 et 10 mg ont produit une réduction significative de l'incidence des événements du critère secondaire d'évaluation de l'efficacité par rapport à la dose de 100 mg d'acide acétylsalicylique. L'incidence des hémorragies majeures, principal critère d'évaluation de l'innocuité, a été semblable chez les patients traités par 20 ou 10 mg de XARELTO 1 f.p.j. et chez ceux traités par 100 mg d'acide acétylsalicylique. L'incidence des hémorragies non majeures associées à un arrêt du traitement de plus de 14 jours, critère secondaire d'évaluation de l'innocuité, a été semblable chez les patients traités par 20 ou 10 mg de XARELTO et chez ceux traités par 100 mg d'acide acétylsalicylique. Les résultats ont été les mêmes dans les cas de TEV provoquée que dans les cas de TEV non provoquée (voir Tableau 31).

Une analyse précisée au préalable de l'avantage clinique net (critère primaire d'évaluation de l'efficacité et hémorragies majeures) portant sur les résultats de l'essai EINSTEIN CHOICE a révélé que le rapport des risques (RR) était de 0,44 (intervalle de confiance [IC] de 95 % de 0,27 à 0,71, *p* = 0,0009) pour 20 mg

de XARELTO 1 f.p.j. par rapport à 100 mg d'acide acétylsalicylique 1 f.p.j. et de 0,32 (IC de 95 % de 0,18 à 0,55, $p < 0{,}0001$) pour 10 mg de XARELTO 1 f.p.j. par rapport à 100 mg d'acide acétylsalicylique 1 f.p.j.

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier des taux cumulatifs des événements du critère primaire d'évaluation de l'efficacité jusqu'à la fin de la durée individuelle prévue du traitement (ensemble d'analyse intégral)

Courbe de Kaplan-Meier – taux cumulatif des événements du principal critère d'évaluation de l'efficacité jusqu'à la fin de la durée individuelle prévue du traitement (ensemble d'analyse intégral)



Bayer: /by-sasp/patdb/projects/597939/16416/stat/prod/pgms/tf_14_2_2_adtte_efficacy_km_cum.sas erjli 19DEC2016 13:59

ÉTUDE DE PHASE IV

L'étude de phase IV XALIA a été menée pour évaluer les effets du rivaroxaban en situation clinique réelle.

Étude XALIA

En plus du programme de phase III EINSTEIN, on a mené l'étude XALIA, étude de cohorte prospective ouverte et non interventionnelle sur l'innocuité à long terme de XARELTO en situation réelle (avec décision centrale concernant les critères d'évaluation, soit la TEV récurrente, l'hémorragie majeure et le décès). Chez les 2 619 patients traités par XARELTO, les taux d'hémorragie majeure, de TEV récurrente et de mortalité toutes causes confondues ont été de 0,7 %, 1,4 % et 0,5 %, respectivement.

Ces résultats correspondent au profil d'innocuité établi de XARELTO dans cette population.

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les enfants

Un total de 727 enfants présentant une TEV aiguë confirmée, dont 528 traités par le rivaroxaban, ont participé à six études pédiatriques multicentriques ouvertes. Comme l'a confirmé l'étude de phase III EINSTEIN Junior, chez des enfants de 0 à moins de 18 ans, des doses ajustées selon le poids corporel ont produit une exposition à XARELTO semblable à celle observée chez des adultes présentant une TVP traitée par 20 mg de rivaroxaban une fois par jour (voir 10.3 Pharmacocinétique).

L'étude de phase III EINSTEIN Junior est une étude clinique multicentrique, ouverte, randomisée et contrôlée par substance active menée auprès de 500 enfants (de 0 à < 18 ans) présentant une TEV aiguë confirmée, soit 276 enfants de 12 à moins de 18 ans, 101 enfants de six à moins de 12 ans, 69 enfants de deux à moins de six ans et 54 enfants de moins de deux ans.

La TEV initiale était classée comme une TEV liée à un cathéter veineux central (TEV-CVC), une thrombose des sinus veineux cérébraux (TSVC) ou une TEV quelconque, dont TVP et EP (TEV non CVC). Le tableau clinique le plus courant de la thrombose initiale était la TEV non CVC chez les enfants de 12 à moins de 18 ans (76,4 %), la TSVC chez les enfants de six à moins de 12 ans (47,5 %) et de deux à moins de six ans (50,7 %) et la TEV-CVC chez les enfants de moins deux ans (68,5 %). La TEV était provoquée par des facteurs de risque persistants ou transitoires ou par des facteurs de risque tant persistants que transitoires chez 438 enfants (87,6 %). Dans le groupe traité par le rivaroxaban, aucun des enfants de moins de six mois ne présentait une TSVC. Il y avait une infection du système nerveux central chez 22 des patients présentant une TSVC (13 dans le groupe traité par le rivaroxaban et 9 dans le groupe recevant le traitement de comparaison).

Les patients ont reçu un traitement initial par des doses thérapeutiques d'héparine non fractionnée (HNF), d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) ou de fondaparinux pendant au moins cinq jours, puis été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir des doses de rivaroxaban ajustées en fonction du poids corporel ou un traitement de comparaison (héparines, antagoniste de la vitamine K [AVK]) pendant la période de trois mois de l'étude principale (un mois chez les enfants de moins de deux ans présentant une TEV-CVC). À la fin de la période de traitement de l'étude principale, on a refait, quand c'était cliniquement possible, l'examen d'imagerie diagnostique qui avait été effectué au départ. L'investigateur pouvait à sa discrétion mettre un terme au traitement à ce moment ou le continuer pendant jusqu'à 12 mois (trois mois chez les enfants de moins de deux ans présentant une TEV-CVC) au total.

L'événement constituant le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la TEV récurrente symptomatique. L'événement constituant le critère primaire d'évaluation de l'innocuité était composite, comprenant l'hémorragie majeure et l'hémorragie non majeure cliniquement significative (HNMCS). Tous les événements-cibles relatifs à l'efficacité et à l'innocuité ont été confirmés par un comité central indépendant qui ne savait pas de quel groupe les patients faisaient partie. Le Tableau 32 et le Tableau 33 présentent les principaux résultats relatifs à l'efficacité et à l'innocuité.

À la fin de la principale période de traitement, il y avait eu une TEV récurrente symptomatique chez quatre patients sur 335 (1,2 %) traités par XARELTO et cinq patients sur 165 (3,0 %) recevant le traitement de comparaison (rapport des risques [RR] de 0,40, IC de 95 % de 0,11 à 1,41). L'événement composite comprenant l'hémorragie majeure et l'HNMCS a été signalé chez 10 patients sur 329 (3,0 %) traités XARELTO et 3 patients sur 162 (1,9 %) recevant le traitement de comparaison (RR de 1,58, IC de 95 % de 0,51 à 6,27). L'avantage clinique net défini au préalable (TEV récurrente symptomatique et hémorragies majeures) a été signalé chez 4 patients sur 335 (1,2 %) traités par XARELTO et 7 patients sur 165 (4,2 %) recevant le traitement de comparaison (RR de 0,30, IC de 95 % de 0,08 à 0,93). Une normalisation de la charge thrombotique selon le deuxième examen d'imagerie a été observée chez

128 patients sur 335 (38,2%) traités par XARELTO et 43 patients sur 165 (26,1 %) recevant le traitement de comparaison (rapport de cotes de 1,71, IC de 95 % de 1,124 à 2,59). Ces résultats ont en général été semblables dans tous les groupes d'âge.

Tableau 32 – Résultats relatifs à l'efficacité à la fin de la période de traitement principale

Événement	XARELTO (N = 335*)	Groupe de comparaison (N = 165*)
TEV récurrente (critère primaire d'évaluation de l'efficacité)	4 (1,2 %)	5 (3,0 %)
Événement composite : TEV récurrente symptomatique + détérioration asymptomatique selon le deuxième examen d'imagerie	5 (1,5 %)	6 (3,6 %)
Événement composite : TEV récurrente symptomatique + détérioration asymptomatique + aucun changement selon le deuxième examen d'imagerie	21 (6,3 %)	19 (11,5 %)
Normalisation selon le deuxième examen d'imagerie	128 (38,2 %)	43 (26,1 %)
Événement composite : TEV récurrente symptomatique + hémorragie majeure (avantage clinique net)	4 (1,2 %)	7 (4,2 %)
Embolie pulmonaire mortelle ou non	1 (0,3 %)	1 (0,6 %)

* Ensemble d'analyse intégral, soit tous les enfants randomisés

Tableau 33 – Résultats relatifs à l'innocuité à la fin de la période de traitement principale

Événement	XARELTO (N = 329*)	Groupe de comparaison (N = 162*)
Événement composite : hémorragie majeure + HNMCS (critère primaire d'évaluation de l'innocuité)	10 (3,0 %)	3 (1,9 %)
Hémorragie majeure	0 (0,0 %)	2 (1,2 %)
Toute hémorragie survenue sous traitement	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

* Patients visés par l'analyse de l'innocuité, soit tous les enfants randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude

HNMCS = hémorragie non majeure cliniquement significative

Chez les enfants présentant une TEV, le profil d'efficacité et d'innocuité de XARELTO a été semblable à celui observé chez les adultes présentant une TVP/EP, mais il y a eu une hémorragie quelconque chez une plus forte proportion des enfants présentant une TEV que des adultes présentant une TVP/EP.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire

Tableau 34 – Résumé de l'essai clinique de phase III ROCKET AF sur la fibrillation auriculaire

Essai	Plan	Traitement	Populations
ROCKET AF	essai prospectif multinational à double insu, comportant deux placebos, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles	**XARELTO** 20 mg 1 f.p.j. (15 mg 1 f.p.j. en présence d'une insuffisance rénale modérée [Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min]) **Warfarine** dose produisant un INR de 2,5 (écart : 2,0 à 3,0)	Répartition aléatoire 14 264 (7 131 traités par XARELTO, 7 133 traités par la warfarine) Évaluation de l'innocuité 14 236 (7 111 traités par XARELTO, 7 125 traités par la warfarine) Per protocole 14 054 (7 008 traités par XARELTO, 7 046 traités par la warfarine)

Répartition aléatoire = population en intention de traiter composée des sujets répartis au hasard une seule fois
Évaluation de l'innocuité = l'innocuité a été évaluée chez tous les sujets qui avaient pris au moins une dose du médicament à l'étude
Per protocole = ensemble de la population en intention de traiter, sauf les sujets chez qui il y avait des manquements majeurs prédéfinis au protocole survenus avant l'inscription à l'essai ou au cours de l'essai

Les données sur l'efficacité de XARELTO proviennent de l'essai ROCKET AF, essai clinique pivot multicentrique, prospectif, à répartition aléatoire, à double insu, comportant deux placebos et en groupes parallèles ayant comparé, des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité, la prise de XARELTO par voie orale 1 f.p.j. à la prise d'une dose ajustée de warfarine chez des patients présentant une fibrillation auriculaire et exposés à l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou à l'embolie systémique. En plus de présenter une fibrillation auriculaire, les patients avaient des antécédents d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT – ou ischémie cérébrale transitoire [ICT]) ou d'embolie systémique, ou n'avaient jamais subi d'AVC mais présentaient au moins deux des facteurs de risque suivants :

- insuffisance cardiaque clinique et/ou fraction d'éjection ventriculaire gauche d'au plus 35 %
- hypertension
- âge de 75 ans ou plus
- diabète sucré

Les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et les patients présentant une cardite rhumatismale hémodynamiquement significative, surtout une sténose mitrale, ont été exclus de l'essai ROCKET AF et n'ont donc pas été évalués. Les résultats de cet essai ne s'appliquent pas à ces patients, qu'ils présentent une fibrillation auriculaire ou non (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire, Maladie valvulaire).

Le principal objectif de l'essai était de démontrer la non-infériorité de XARELTO, inhibiteur direct du facteur Xa, par rapport à la warfarine pour la réduction de la fréquence des événements du critère composite, soit l'AVC et l'embolie systémique. Si la non-infériorité était démontrée, un processus par étapes défini au préalable et comportant plusieurs tests était entrepris pour déterminer si XARELTO était supérieur à la warfarine pour ce qui est des critères d'évaluation primaires et secondaires.

Le plan de l'essai, le schéma thérapeutique et les groupes de patients sont résumés au Tableau 35 et au Tableau 36. Un total de 14 264 patients ont été répartis au hasard. La moyenne d'âge des sujets était de 71 ans (écart : 25 à 97 ans) et le score $CHADS_2$ moyen était de 3,5. Les patients ont été répartis au

hasard pour recevoir une dose de XARELTO de 20 mg 1 f.p.j. (15 mg si une insuffisance rénale modérée était décelée au moment de la présélection) ou une dose ajustée de warfarine (produisant un INR de 2,0 à 3,0). Au cours de l'essai ROCKET AF, la durée moyenne du traitement par une dose fixe de XARELTO sans surveillance systématique de la coagulation a été de 572 jours.

Les patients de l'essai ROCKET AF présentaient des troubles comorbides importants (p. ex. prévention secondaire chez 55 % des sujets [antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique]) (voir Tableau 35). Chez les patients répartis au hasard pour recevoir la warfarine, le temps passé dans l'écart thérapeutique de 2,0 à 3,0 a été en moyenne de 55 % (64 % chez les sujets nord-américains).

Tableau 35 – Troubles comorbides et caractéristiques des sujets de l'essai ROCKET AF (population en intention de traiter)

Insuffisance cardiaque et/ou fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 %	62 %
Hypertension	91 %
Âge ≥ 75 ans Sexe féminin	44 % 40 %
Diabète	40 %
Antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique	55 %
AVC[a]	34 %
AIT[a]	22 %
Embolie systémique[a]	4 %
Maladie valvulaire (ne satisfaisant pas aux critères d'exclusion)[b]	14 %
Score $CHADS_2$ moyen	3,5
Prise antérieure d'un antagoniste de la vitamine K	62 %
Antécédents d'IM	17 %

a Le total des pourcentages est supérieur à 55 % parce qu'il y avait eu plus d'un événement chez certains sujets.

b Les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et les patients présentant une cardite rhumatismale hémodynamiquement significative, surtout une sténose mitrale, ont été exclus de l'essai ROCKET AF. Les patients présentant d'autres maladies valvulaires, dont sténose aortique et régurgitation aortique et/ou mitrale, ne satisfaisaient pas aux critères d'exclusion.

Population en intention de traiter = 14 264 sujets

Au départ, 36,5 % des patients recevaient un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (AAS), 2,4 % prenaient un anticoagulant autre qu'un antagoniste de la vitamine K (AVK), 8,7 % prenaient un antiarythmique de classe III, 54,5 % prenaient un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), 22,7 % prenaient un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine, 60,0 % prenaient un diurétique, 24,0 % prenaient un antidiabétique oral et 65,5 % prenaient un bêta-bloquant.

L'essai ROCKET AF a démontré que, chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire, XARELTO n'était pas inférieur à la warfarine pour ce qui est du principal critère d'évaluation de l'efficacité, qui était composite et comprenait la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique dans la population per protocole, selon l'analyse sous traitement (rivaroxaban : 1,71 %/année, warfarine 2,16 %/année, RR : 0,79, IC de 95 % : 0,66 à 0,96, $p < 0,001$). Comme XARELTO s'était révélé non inférieur, on a aussi, conformément à l'analyse définie au préalable, déterminé s'il était supérieur pour ce qui est des critères d'évaluation primaires et secondaires. XARELTO s'est révélé supérieur à la warfarine pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, selon l'analyse sous traitement (RR : 0,79, IC de 95 % : 0,65 à 0,95, $p = 0,015$; voir Tableau 36 et Figure 7).

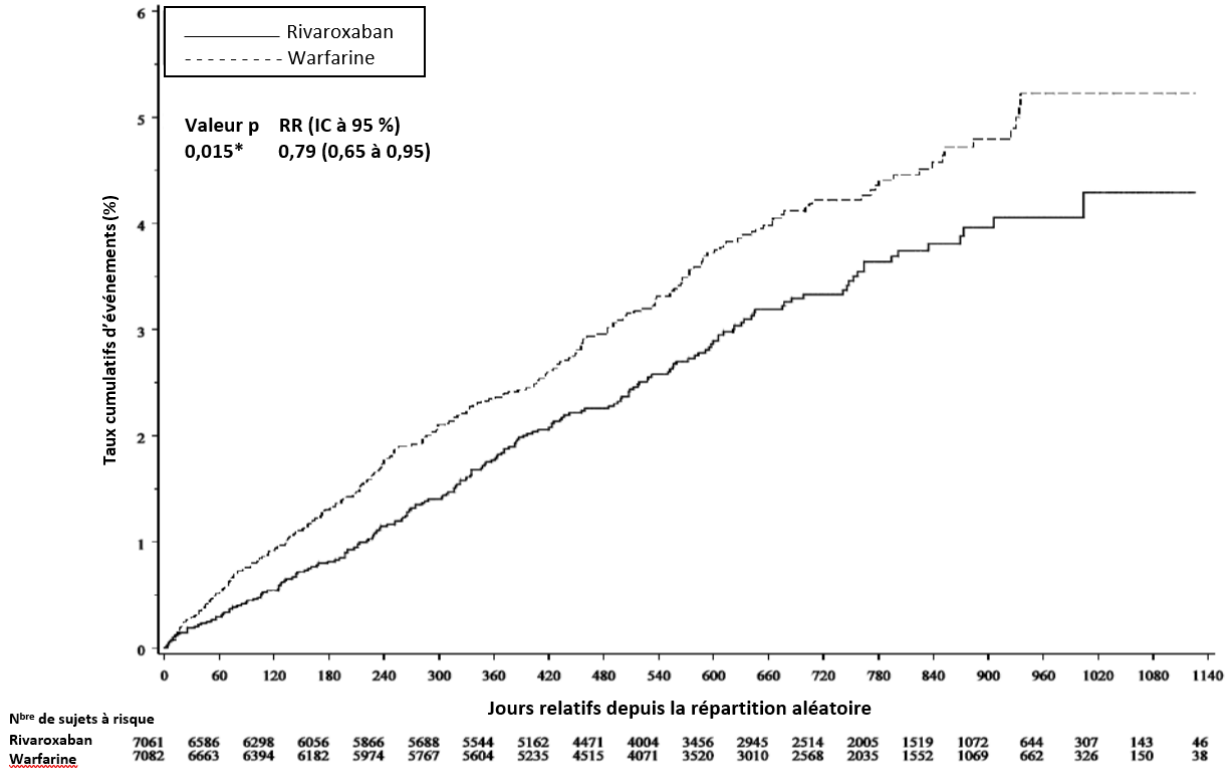
Tableau 36 – Délai de survenue de tout premier AVC ou d'une première embolie systémique pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée

Paramètre	XARELTO (N = 7 061)		Warfarine (N = 7 082)		XARELTO p/r à la warfarine	
	n	%/année	n	%/année	RR (IC de 95 %)	Valeur *p* pour la supériorité
Tout AVC et embolie systémique (principal critère d'évaluation de l'efficacité)	189	1,70	243	2,15	0,79 (0,65, 0,95)	0,015*
Tout AVC	184	1,65	221	1,96	0,85 (0,70, 1,03)	0,092
AVC hémorragique	29	0,26	50	0,44	0,59 (0,37, 0,93)	0,024*
AVC ischémique	149	1,34	161	1,42	0,94 (0,75, 1,17)	0,581
Type d'AVC inconnu	7	0,06	11	0,10	0,65 (0,25, 1,67)	0,366
Embolie systémique	5	0,04	22	0,19	0,23 (0,09, 0,61)	0,003*
Autres critères d'évaluation						
Mortalité toutes causes confondues	208	1,87	250	2,21	0,85 (0,70, 1,02)	0,073
Décès d'origine vasculaire	170	1,53	193	1,71	0,89 (0,73, 1,10)	0,289
Infarctus du myocarde	101	0,91	126	1,12	0,81 (0,63, 1,06)	0,121

Analyse sous traitement des patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée = événements (selon la décision du comité des critères cliniques) survenus pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose)
Rapport des risques (IC de 95 %) et valeur *p* selon le modèle des hasards proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable
Valeur *p* (bilatérale) du rapport des risques pour la supériorité de XARELTO sur la warfarine
* Statistiquement significatif

Si l'analyse de supériorité primaire définie au préalable a porté sur les données obtenues sous traitement chez les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, une analyse en intention de traiter (AIT) a aussi été effectuée. Cette analyse a révélé que l'événement constituant le principal critère d'évaluation était survenu chez 269 patients traités par le rivaroxaban (2,1 % par année) et 306 patients traités par la warfarine (2,4 % par année) (rapport des risques de 0,88; IC de 95 % de 0,74 à 1,03; $p < 0,001$ pour la non-infériorité; $p = 0,12$ pour la supériorité).

Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier du délai de survenue d'un premier AVC quelconque ou de la première embolie systémique au cours de l'essai ROCKET AF (patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, analyse sous traitement) (comprend les doses de 15 mg et 20 mg de rivaroxaban)



L'analyse du principal critère d'évaluation de l'innocuité révèle que, pour ce qui est de l'événement composite comprenant les hémorragies majeures et les hémorragies non majeures cliniquement significatives, la fréquence a été semblable avec XARELTO et avec la warfarine (voir Tableau 37).

Tableau 37 – Délai de survenue de la première hémorragie pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée

Paramètre	XARELTO (N = 7 111)		Warfarine (N = 7 125)		XARELTO p/r à la warfarine	
	n	%/année	N	%/année	RR (IC de 95 %)	Value *p*
Hémorragie majeure et hémorragie non majeure cliniquement significative (principal critère d'évaluation de l'innocuité)	1 475	14,91	1 449	14,52	1,03 (0,96, 1,11)	0,442
Hémorragie majeure	395	3,60	386	3,45	1,04 (0,90, 1,20)	0,576
Chute du taux d'hémoglobine (2 g/dL)	305	2,77	254	2,26	1,22 (1,03, 1,44)	0,019*
Transfusion (> 2 unités)	183	1,65	149	1,32	1,25 (1,01, 1,55)	0,044*
Hémorragie d'un organe critique	91	0,82	133	1,18	0,69 (0,53, 0,91)	0,007*

Paramètre	XARELTO (N = 7 111)		Warfarine (N = 7 125)		XARELTO p/r à la warfarine	
	n	%/année	N	%/année	RR (IC de 95 %)	Value *p*
Hémorragie intracrânienne	55	0,49	84	0,74	0,67 (0,47, 0,94)	0,019*
Hémorragie mortelle	27	0,24	55	0,48	0,50 (0,31, 0,79)	0,003*
Hémorragie non majeure cliniquement significative	1 185	11,80	1 151	11,37	1,04 (0,96, 1,13)	0,345

Toutes les analyses sont fondées sur le délai de survenue de la première hémorragie.
Chute du taux d'hémoglobine = chute d'au moins 2 g/dL
Transfusion = au moins deux unités de globules rouges concentrés ou de sang entier
Hémorragie d'un organe critique selon le comité des critères cliniques : intracrânienne, intrarachidienne, intra-oculaire, péricardique, intra-articulaire, intramusculaire avec syndrome des loges, rétropéritonéale
Rapport des risques (IC de 95 %) et valeur *p* selon le modèle des hasards proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable
Valeur *p* (bilatérale) du rapport des risques pour la supériorité de XARELTO sur la warfarine
* Statistiquement significatif

L'incidence des augmentations des résultats des tests hépatiques a été faible et semblable dans les deux groupes (voir Tableau 38).

Tableau 38 – Incidence des anomalies des examens de laboratoire définies au préalable au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée

Paramètre	XARELTO (N = 7 111)		Warfarine (N = 7 125)		XARELTO p/r à la warfarine
	n/J	%	n/J	%	RR (IC de 95 %)
ALT > 3 x la LSN	203/6 979	2,91	203/7 008	2,90	1,01 (0,83, 1,23)
ALT > 3 x la LSN et BT > 2 x LSN	31/6 980	0,44	33/7 012	0,47	0,95 (0,58, 1,55)

LSN = limite supérieure de la normale; n = nombre de patients chez qui un événement est survenu; N = nombre de patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée; J = nombre de patients pour lesquels on avait les résultats de tous les examens de laboratoire; BT = bilirubine totale
Rapport des risques (IC de 95 %) : analyse du délai de survenue de l'événement au moyen d'un modèle de Cox avec le groupe de traitement comme covariable

Le Tableau 39 et le Tableau 40 présentent l'incidence des événements des critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité stratifiés selon le groupe d'âge. Le Tableau 41 et le Tableau 42 présentent l'incidence des événements des critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité stratifiés selon la fonction rénale.

Tableau 39 – Incidence, selon le groupe d'âge, des événements du critère d'évaluation de l'efficacité survenus pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée

	XARELTO		Warfarine		XARELTO p/r à la warfarine	
	n/J	Incidence (%/année)	n/J	Incidence (%/année)	RR (IC de 95 %)	Valeur *p*
Tout AVC et embolie systémique (principal critère d'évaluation de l'efficacité)						
Tous les patients	189/7 061	1,70	243/7 082	2,15	0,79 (0,65, 0,95)	0,015*
< 65 ans	43/1 642	1,59	42/1 636	1,53	1,04 (0,68, 1,58)	-

	XARELTO		Warfarine		XARELTO p/r à la warfarine	
	n/J	Incidence (%/année)	n/J	Incidence (%/année)	RR (IC de 95 %)	Valeur *p*
65 à 75 ans	77/2 767	1,74	98/2 768	2,18	0,79 (0,59, 1,07)	-
> 75 ans	69/2 652	1,73	103/2 678	2,54	0,68 (0,50, 0,92)	-
> 80 ans	40/1 305	2,17	46/1 281	2,39	0,91 (0,60, 1,40)	-
≥ 85 ans	7/321	1,75	9/328	1,91	0,92 (0,34, 2,47)	-
Tout AVC						
Tous les patients	184/7 061	1,65	221/7 082	1,96	0,85 (0,70, 1,03)	0,092
< 65 ans	42/1 642	1,55	36/1 636	1,31	1,18 (0,76, 1,84)	-
65 à 75 ans	75/2 767	1,69	90/2 768	2,00	0,84 (0,62, 1,14)	-
> 75 ans	67/2 652	1,68	95/2 678	2,34	0,72 (0,52, 0,98)	-
> 80 ans	38/1 305	2,06	42/1 281	2,18	0,95 (0,61, 1,48)	-
AVC ischémique						
Tous les patients	149/7 061	1,34	161/7 082	1,42	0,94 (0,75, 1,17)	0,581
< 65 ans	30/1 642	1,11	23/1 636	0,84	1,32 (0,77, 2,28)	-
65 à 75 ans	68/2 767	1,53	66/2 768	1,47	1,04 (0,74, 1,46)	-
> 75 ans	51/2 652	1,28	72/2 678	1,77	0,72 (0,50, 1,03)	-
> 80 ans	26/1 305	1,41	33/1 281	1,71	0,83 (0,50, 1,39)	-
AVC hémorragique						
Tous les patients	29/7 061	0,26	50/7 082	0,44	0,59 (0,37, 0,93)	0,024*
< 65 ans	9/1 642	0,33	12/1 636	0,44	0,76 (0,32, 1,80)	-
65 à 75 ans	4/2 767	0,09	19/2 768	0,42	0,21 (0,07, 0,62)	-
> 75 ans	16/2 652	0,40	19/2 678	0,47	0,86 (0,44, 1,67)	-
> 80 ans	12/1 305	0,65	9/1 281	0,47	1,40 (0,59, 3,31)	-
Décès d'origine vasculaire						
Tous les patients	170/7 061	1,53	193/7 082	1,71	0,89 (0,73, 1,10)	0,289
< 65 ans	35/1 642	1,29	44/1 636	1,60	0,81 (0,52, 1,26)	-
65 à 75 ans	66/2 767	1,49	70/2 768	1,56	0,95 (0,68, 1,33)	-
> 75 ans	69/2 652	1,73	79/2 678	1,94	0,89 (0,64, 1,23)	-
> 80 ans	34/1 305	1,84	35/1 281	1,81	1,01 (0,63, 1,62)	-
≥ 85 ans	15/321	3,75	12/328	2,54	1,44 (0,67, 3,08)	-

Analyse sous traitement sur les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée = événements (selon la décision du comité des critères cliniques) survenus pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose)

n = nombre de patients chez qui un événement est survenu; J = nombre de patients dans chaque sous-groupe

Rapport des risques (IC de 95 %) et valeur *p* selon le modèle des hasards proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable

Valeur *p* (bilatérale) du rapport des risques pour la supériorité de XARELTO sur la warfarine

* Statistiquement significatif

Tableau 40 – Incidence, selon le groupe d'âge, des hémorragies survenues pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée

	XARELTO		Warfarine		XARELTO p/r à la warfarine	
	n/J	Incidence (%/année)	n/J	Incidence (%/année)	RR (IC de 95 %)	Valeur *p*
Hémorragie majeure et hémorragie non majeure cliniquement significative (principal critère d'évaluation de l'innocuité)						
Tous les patients	1 475/7 111	14,91	1 449/7 125	14,52	1,03 (0,96, 1,11)	0,442
< 65 ans	241/1 646	9,73	260/1 642	10,41	0,93 (0,78, 1,11)	-
65 à 75 ans	541/2 777	13,59	556/2 781	13,95	0,98 (0,87, 1,10)	-
> 75 ans	693/2 688	20,18	633/2 702	18,09	1,12 (1,00, 1,25)	-
> 80 ans	362/1 320	22,79	313/1 298	18,84	1,20 (1,04, 1,40)	-
≥ 85 ans	89/326	25,46	90/335	22,29	1,13 (0,84, 1,52)	-
Hémorragie majeure						
Tous les patients	395/7 111	3,60	386/7 125	3,45	1,04 (0,90, 1,20)	0,576
< 65 ans	59/1 646	2,21	59/1 642	2,16	1,02 (0,71, 1,46)	-
65 à 75 ans	133/2 777	3,04	148/2 781	3,34	0,91 (0,72, 1,15)	-
> 75 ans	203/2 688	5,16	179/2 702	4,47	1,15 (0,94, 1,41)	-
> 80 ans	118/1 320	6,50	86/1 298	4,50	1,44 (1,09, 1,90)	-
≥ 85 ans	28/326	7,05	32/335	6,91	1,01 (0,61, 1,67)	-
Hémorragie intracrânienne						
Tous les patients	55/7 111	0,49	84/7 125	0,74	0,67 (0,47, 0,93)	0,019*
< 65 ans	13/1 646	0,48	17/1 642	0,62	0,78 (0,38, 1,60)	-
65 à 75 ans	13/2 777	0,29	34/2 781	0,75	0,39 (0,20, 0,73)	-
> 75 ans	29/2 688	0,72	33/2 702	0,81	0,89 (0,54, 1,47)	-
> 80 ans	22/1 320	1,18	15/1 298	0,77	1,54 (0,80, 2,96)	-
Hémorragie mortelle						
Tous les patients	27/7 111	0,24	55/7 125	0,48	0,50 (0,31, 0,79)	0,003*
< 65 ans	7/1 646	0,26	11/1 642	0,40	0,65 (0,25, 1,66)	-
65 à 75 ans	7/2 777	0,16	19/2 781	0,42	0,37 (0,16, 0,89)	-
> 75 ans	13/2 688	0,32	25/2 702	0,61	0,53 (0,27, 1,03)	-
> 80 ans	10/1 320	0,54	12/1 298	0,62	0,87 (0,38, 2,02)	-
Hémorragie non majeure cliniquement significative						
Tous les patients	1 185/7 111	11,80	1 151/7 125	11,37	1,04 (0,96, 1,13)	0,345
< 65 ans	191/1 646	7,62	210/1 642	8,32	0,91 (0,75, 1,11)	-
65 à 75 ans	444/2 777	11,00	445/2 781	11,02	1,00 (0,88, 1,14)	-
> 75 ans	550/2 688	15,74	496/2 702	13,93	1,13 (1,00, 1,28)	-
> 80 ans	276/1 320	17,06	249/1 298	14,74	1,15 (0,97, 1,37)	-

Analyse sous traitement sur les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée = événements (selon la décision du comité des critères cliniques) survenus pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose)

n = nombre de patients chez qui un événement est survenu; J = nombre de patients dans chaque sous-groupe
Rapport des risques (IC de 95 %) et valeur *p* selon le modèle des hasards proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable
Valeur *p* (bilatérale) du rapport des risques pour la supériorité de XARELTO sur la warfarine
* Statistiquement significatif

Tableau 41 – Incidence, selon la fonction rénale au début de l'essai, des événements du critère d'évaluation de l'efficacité survenus pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée

	XARELTO		Warfarine		XARELTO p/r à la warfarine	
	n/J[a]	Incidence (%/année)	n/J[a]	Incidence (%/année)	RR (IC de 95 %)	Valeur *p*
Tout AVC et embolie systémique (principal critère d'évaluation de l'efficacité)						
Tous les patients	189/7 061	1,70	243/7 082	2,15	0,79 (0,65, 0,95)	0,015*
30 à 49 mL/min	50/1 481	2,36	60/1 452	2,80	0,84 (0,58, 1,22)	-
50 à 80 mL/min	91/3 290	1,74	128/3 396	2,39	0,73 (0,56, 0,96)	-
> 80 mL/min	47/2 278	1,25	54/2 221	1,43	0,87 (0,59, 1,28)	-
Tout AVC						
Tous les patients	184/7 061	1,65	221/7 082	1,96	0,85 (0,70, 1,03)	0,092
30 à 49 mL/min	49/1 481	2,31	52/1 452	2,42	0,95 (0,64, 1,40)	-
50 à 80 mL/min	88/3 290	1,68	120/3 396	2,24	0,75 (0,57, 0,99)	-
> 80 mL/min	46/2 278	1,22	48/2 221	1,27	0,95 (0,64, 1,43)	-
AVC ischémique						
Tous les patients	149/7 061	1,34	161/7 082	1,42	0,94 (0,75, 1,17)	0,581
30 à 49 mL/min	43/1 481	2,03	39/1 452	1,82	1,11 (0,72, 1,72)	-
50 à 80 mL/min	69/3 290	1,32	89/3 396	1,66	0,80 (0,58, 1,09)	-
> 80 mL/min	36/2 278	0,95	32/2 221	0,85	1,12 (0,70, 1,80)	-
AVC hémorragique						
Tous les patients	29/7 061	0,26	50/7 082	0,44	0,59 (0,37, 0,93)	0,024*
30 à 49 mL/min	6/1 481	0,28	11/1 452	0,51	0,55 (0,20, 1,48)	-
50 à 80 mL/min	15/3 290	0,29	25/3 396	0,47	0,62 (0,33, 1,17)	-
> 80 mL/min	8/2 278	0,21	14/2 221	0,37	0,57 (0,24, 1,35)	-
Décès d'origine vasculaire						
Tous les patients	170/7 061	1,53	193/7 082	1,71	0,89 (0,73, 1,10)	0,289
30 à 49 mL/min	55/1 481	2,59	54/1 452	2,52	1,02 (0,70, 1,49)	-
50 à 80 mL/min	75/3 290	1,43	91/3 396	1,69	0,85 (0,62, 1,15)	-
> 80 mL/min	40/2 278	1,06	47/2 221	1,24	0,85 (0,56, 1,29)	-

Analyse sous traitement sur les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée = événements (selon la décision du comité des critères cliniques) survenus pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose)

n = nombre de patients chez qui un événement est survenu; J = nombre de patients dans chaque sous-groupe

a Les patients dont la Cl_{cr} était inférieure à 30 mL/min ou pour qui on n'avait pas la Cl_{cr} initiale ne sont pas compris dans les chiffres correspondant aux sous-groupes de Cl_{cr} (30 à 49 mL/min, 50 à 80 mL/min et > 80 mL/min), mais sont compris dans les chiffres sur tous les patients

Rapport des risques (IC de 95 %) et valeur *p* selon le modèle des hasards proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable

Valeur *p* (bilatérale) du rapport des risques pour la supériorité de XARELTO sur la warfarine

* Statistiquement significatif

Tableau 42 – Incidence, selon la fonction rénale au début de l'essai, des hémorragies survenues pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée)

	XARELTO		Warfarine		XARELTO p/r à la warfarine	
	n/J[a]	Incidence (%/année)	n/J[a]	Incidence (%/année)	RR (IC de 95 %)	Valeur *p*
Hémorragie majeure et hémorragie non majeure cliniquement significative (principal critère d'évaluation de l'innocuité)						
Tous les patients	1 475/7 111	14,91	1 449/7 125	14,52	1,03 (0,96, 1,11)	0,442
30 à 49 mL/min	336/1 498	17,87	341/1 472	18,28	0,98 (0,84, 1,14)	-
50 à 80 mL/min	725/3 313	15,74	719/3 410	15,30	1,04 (0,93, 1,15)	-
> 80 mL/min	412/2 288	12,15	388/2 230	11,42	1,06 (0,92, 1,21)	-
Hémorragie majeure						
Tous les patients	395/7 111	3,60	386/7 125	3,45	1,04 (0,90, 1,20)	0,576
30 à 49 mL/min	99/1 498	4,72	100/1 472	4,72	1,00 (0,76, 1,32)	-
50 à 80 mL/min	183/3 313	3,54	197/3 410	3,72	0,95 (0,78, 1,17)	-
> 80 mL/min	112/2 288	3,02	89/2 230	2,38	1,26 (0,95, 1,67)	-
Hémorragie intracrânienne						
Tous les patients	55/7 111	0,49	84/7 125	0,74	0,67 (0,47, 0,93)	0,019*
30 à 49 mL/min	15/1 498	0,70	19/1 472	0,88	0,80 (0,41, 1,57)	-
50 à 80 mL/min	27/3 313	0,51	43/3 410	0,80	0,64 (0,40, 1,04)	-
> 80 mL/min	13/2 288	0,34	22/2 230	0,58	0,59 (0,30, 1,17)	-
Hémorragie mortelle						
Tous les patients	27/7 111	0,24	55/7 125	0,48	0,50 (0,31, 0,79)	0,003*
30 à 49 mL/min	6/1 498	0,28	16/1 472	0,74	0,38 (0,15, 0,97)	-
50 à 80 mL/min	14/3 313	0,27	24/3 410	0,45	0,60 (0,31, 1,16)	-
> 80 mL/min	7/2 288	0,19	15/2 230	0,40	0,46 (0,19, 1,14)	-

	XARELTO		Warfarine		XARELTO p/r à la warfarine	
	n/J[a]	Incidence (%/année)	n/J[a]	Incidence (%/année)	RR (IC de 95 %)	Valeur *p*
Hémorragie non majeure cliniquement significative						
Tous les patients	1 185/7 111	11,80	1 151/7 125	11,37	1,04 (0,96, 1,13)	0,345
30 à 49 mL/min	261/1 498	13,67	259/1 472	13,61	1,01 (0,85, 1,19)	-
50 à 80 mL/min	596/3 313	12,77	570/3 410	11,94	1,08 (0,96, 1,21)	-
> 80 mL/min	327/2 288	9,48	321/2 230	9,36	1,01 (0,86, 1,18)	-

Analyse sous traitement sur les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée = événements (selon la décision du comité des critères cliniques) survenus pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose)
n = nombre de patients chez qui un événement est survenu; J = nombre de patients dans chaque sous-groupe
a Les patients dont la Cl_{cr} était inférieure à 30 mL/min ou pour lesquels on n'avait pas la Cl_{cr} initiale ne sont pas compris dans les chiffres correspondant aux sous-groupes de clairance de la créatinine (30 à 49 mL/min, 50 à 80 mL/min et > 80 mL/min), mais sont compris dans les chiffres sur tous les patients
Rapport des risques (IC de 95 %) et valeur *p* selon le modèle des hasards proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable
Valeur *p* (bilatérale) du rapport des risques pour la supériorité de XARELTO sur la warfarine
* Statistiquement significatif

ÉTUDE DE PHASE IV

L'étude de phase IV XANTUS a été menée pour évaluer les effets du rivaroxaban en situation clinique réelle.

Étude XANTUS

En plus de l'étude de phase III ROCKET AF, on a mené l'étude XANTUS, étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle, à une seule branche, post-autorisation et avec décision centrale concernant les critères d'évaluation, soit les événements thromboemboliques et les hémorragies majeures. On y a inscrit 6 704 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire pour étudier la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique hors système nerveux central (SNC) en situation réelle. Le score $CHADS_2$ moyen était de 1,9 chez les sujets de l'étude. L'incidence de l'hémorragie majeure a été de 2,1 pour 100 années-patients; l'incidence de l'hémorragie mortelle a été de 0,2 pour 100 années-patients; l'incidence de l'hémorragie intracrânienne a été de 0,4 pour 100 années-patients; et l'incidence de l'AVC ou de l'embolie systémique hors SNC a été de 0,8 pour 100 années-patients. Ces résultats correspondent au profil d'innocuité établi de XARELTO dans cette population.

Prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les adultes atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM

L'étude COMPASS avait pour objet de démontrer l'efficacité et l'innocuité de XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS ou de la monothérapie par XARELTO à 5 mg 2 f.p.j. pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC), de l'infarctus du myocarde (IM) ou du décès d'origine cardiovasculaire (CV) chez les patients présentant une maladie athéroscléreuse stable. Au cours de cette étude pivot de phase III à double insu, 27 395 sujets uniques ont reçu le traitement antithrombotique à l'étude après la répartition aléatoire : 18 278 sujets été répartis au hasard entre deux groupes dans un rapport de 1:1 pour recevoir XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. ou 100 mg

d'AAS 1 f.p.j. seul (dans un troisième groupe composé de 9 117 sujets, on a administré une monothérapie par XARELTO à 5 mg 2 f.p.j., mais il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre ce groupe et le groupe recevant 100 mg d'AAS 1 f.p.j. pour ce qui est de la réduction du risque d'AVC, d'IM ou de décès d'origine CV).

Les patients qui présentaient une coronaropathie, une MAP ou une coronaropathie et une MAP avérées étaient admissibles. Les patients atteints de MAP qui avaient moins de 65 ans devaient aussi présenter une athérosclérose dans au moins deux lits vasculaires ou présenter au moins deux autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme actuel, diabète sucré, taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 mL par minute, insuffisance cardiaque ou AVC ischémique non lacunaire un mois ou plus auparavant). Certains patients ont été exclus, dont ceux qui devaient recevoir une bithérapie antiplaquettaire, un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire autre que l'AAS ou un traitement par un anticoagulant oral, ainsi que les patients qui avaient présenté un AVC ischémique non lacunaire moins d'un mois auparavant, qui avaient des antécédents quelconques d'AVC hémorragique ou lacunaire ou dont le TFGe était inférieur à 15 mL/min.

On a mis prématurément fin à l'étude COMPASS en raison de la supériorité de XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. après une durée moyenne d'exposition au médicament à l'étude de 668 jours (22 mois, soit 1,83 an).

La durée moyenne du suivi a été de 23 mois et la durée maximale du suivi, de 3,9 ans. L'âge moyen des sujets était de 68 ans et 21 % des sujets avaient 75 ans et plus. Parmi les patients inscrits, 91 % souffraient de coronaropathie, 27 % souffraient de MAP et 18 % souffraient tant de coronaropathie que de MAP. Parmi les patients atteints de coronaropathie, 69 % avaient des antécédents d'IM, 60 % avaient déjà subi une angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP)/athérectomie/intervention coronarienne percutanée (ICP) et 26 % avaient déjà subi un pontage aortocoronarien. Parmi les patients atteints de MAP, 49 % présentaient une claudication intermittente, 27 % avaient déjà subi un pontage artériel périphérique ou une angioplastie transluminale percutanée périphérique (ATPP), 26 % présentaient une sténose carotidienne asymptomatique de plus de 50 % et 5 % avaient subi une amputation de membre inférieur ou de pied en raison d'une maladie vasculaire artérielle.

Le traitement par XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. a été supérieur au traitement par 100 mg d'AAS 1 f.p.j. pour ce qui est de la réduction de la fréquence de l'événement-cible composite primaire comprenant l'AVC, l'IM ou le décès d'origine CV (rapport des risques [RR] de 0,76; IC de 95 % de 0,66 à 0,86; p = 0,00004). L'avantage a été observé tôt et l'effet thérapeutique s'est maintenu pendant toute la durée du traitement (voir Tableau 43 et Figure 8). Il y a aussi eu une réduction de la fréquence des événements-cibles composites secondaires (comprenant le décès par cardiopathie ischémique, ou décès d'origine CV, avec IM, AVC ischémique et ischémie aiguë des membres [IAM]), ainsi que de la mortalité toutes causes confondues (voir Tableau 43). Il y a eu une réduction de la fréquence de l'ischémie aiguë des membres (RR de 0,55; IC de 95 % de 0,32 à 0,92) et du nombre d'amputations (RR de 0,64; IC de 95 % de 0,40 à 1,00). Il y a eu 65 décès de moins avec l'association de XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. par rapport à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. seul (RR de 0,82; IC de 95 % de 0,71 à 0,96; p = 0,01062).

Il y a eu une augmentation significative de la fréquence de l'événement-cible primaire relatif à l'innocuité (hémorragies majeures selon les critères modifiés de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]) chez les patients recevant XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. par rapport aux patients recevant 100 mg d'AAS (voir Tableau 9). Toutefois, il n'y a pas eu de différences significatives pour ce qui est des taux d'incidence des hémorragies mortelles, des hémorragies symptomatiques non mortelles d'un organe critique et des hémorragies intracrâniennes. Il y a eu une réduction de la fréquence de l'événement-cible composite relatif à l'avantage clinique net

(décès d'origine CV, IM, AVC, hémorragies mortelles ou symptomatiques d'un organe critique) (voir Tableau 43). Les résultats obtenus chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou présentant une MAP symptomatique et exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM ont correspondu aux résultats globaux relatifs à l'efficacité et à l'innocuité (voir Tableau 44).

Chez les patients (3,8 %) qui avaient des antécédents d'AVC ischémique non lacunaire (temps médian écoulé depuis l'AVC : 5 ans), la réduction de la fréquence de l'AVC, de l'IM et du décès d'origine CV et l'augmentation de la fréquence des hémorragies majeures (RR pour l'avantage clinique net de 0,64; IC de 95 % de 0,4 à 1,0) ont correspondu à celles observées dans l'ensemble de la population (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hémorragie).

Tableau 43 – Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude de phase III COMPASS

Schéma thérapeutique	Ensemble de la population à l'étude[a]		
	XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. N = 9 152 n (%)	**100 mg d'ASA 1 f.p.j. N = 9 126 n (%)**	**Rapport des risques (IC de 95 %) valeur *p*[b]**
Événement-cible primaire composite relatif à l'efficacité : AVC, IM, décès d'origine CV	379 (4,1 %)	496 (5,4 %)	0,76 (0,66; 0,86) *p* = 0,00004[c]
AVC*	83 (0,9 %)	142 (1,6 %)	0,58 (0,44; 0,76) *p* = 0,00006
IM	178 (1,9 %)	205 (2,2 %)	0,86 (0,70; 1,05) *p* = 0,14458
Décès d'origine CV	160 (1,7 %)	203 (2,2 %)	0,78 (0,64; 0,96) *p* = 0,02053
Événements-cibles secondaires relatifs à l'efficacité : Décès par cardiopathie ischémique, IM, AVC ischémique, ischémie aiguë des membres	329 (3,6 %)	450 (4,9 %)	0,72 (0,63; 0,83) *p* = 0,00001
Décès par cardiopathie ischémique**	86 (0,9 %)	117 (1,3 %)	0,73 (0,55; 0,96) *p* = 0,02611
AVC ischémique	64 (0,7 %)	125 (1,4 %)	0,51 (0,38; 0,69) *p* = 0,00001
Ischémie aiguë des membres***	22 (0,2 %)	40 (0,4 %)	0,55 (0,32; 0,92) *p* = 0,02093
Décès d'origine CV, IM, AVC ischémique, ischémique aiguë des membres	389 (4,3 %)	516 (5,7 %)	0,74 (0,65; 0,85) *p* = 0,00001
Mortalité toutes causes confondues	313 (3,4 %)	378 (4,1 %)	0,82 (0,71; 0,96) *p* = 0,01062
Avantage clinique net : Décès d'origine CV, IM, AVC, hémorragies mortelles ou symptomatiques d'un organe critique	431 (4,7 %)	534 (5,9 %)	0,80 (0,70; 0,91) *p* = 0,00052

a Population en intention de traiter, analyses primaires

b XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. par rapport à 100 mg d'AAS une fois par jour; valeur p selon le test de Mantel-Haenszel

c La réduction de la fréquence de l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité était statistiquement supérieure

* Dont AVC ischémique, AVC hémorragique et AVC de type incertain ou inconnu

** Dont décès attribuable à un IM aigu, mort subite d'origine cardiaque ou décès attribuable à une intervention CV

*** Ischémie menaçant un membre et entraînant une intervention vasculaire urgente (soit pharmacothérapie, chirurgie/reconstruction artérielle périphérique, angioplastie/endoprothèse périphérique ou amputation)

f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; AVC : accident vasculaire cérébral; IM : infarctus du myocarde; CV : cardiovasculaire

Tableau 44 – Résultats relatifs à l'efficacité et à l'innocuité de l'étude de phase III COMPASS – Analyse de sous-groupes[a]

Schéma thérapeutique	XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. N = 9 152 n (%)	100 mg d'ASA 1 f.p.j. N = 9 126 n (%)	Rapport des risques (IC de 95 %) valeur *p*[b]
Coronaropathie*	**N = 8 313**	**N = 8 261**	
Événement-cible primaire composite relatif à l'efficacité : AVC, IM ou décès d'origine CV	347 (4,2 %)	460 (5,6 %)	0,74 (0,65; 0,86) *p* = 0,00003
Événement-cible primaire relatif à l'innocuité : Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	263 (3,2 %)	158 (1,9 %)	1,66 (1,37; 2,03) *p* < 0,00001
Avantage clinique net :** AVC, IM, décès d'origine CV ou hémorragie mortelle ou symptomatique d'un organe critique	392 (4,7 %)	494 (6,0 %)	0,78 (0,69; 0,90) *p* = 0,00032
Coronaropathie avec MAP	**N = 1 656**	**N = 1 641**	
Événement-cible primaire composite relatif à l'efficacité : AVC, IM ou décès d'origine CV	94 (5,7 %)	138 (8,4 %)	0,67 (0,52; 0,87) *p* = 0,00262
Événement-cible primaire relatif à l'innocuité : Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	52 (3,1 %)	36 (2,2 %)	1,43 (0,93; 2,19) *p* = 0,09819
Avantage clinique net :** AVC, IM, décès d'origine CV ou hémorragie mortelle ou symptomatique d'un organe critique	101 (6,1 %)	145 (8,8 %)	0,68 (0,53; 0,88) *p* = 0,00327
Coronaropathie sans MAP	**N = 6 657**	**N = 6 620**	
Événement-cible primaire composite relatif à l'efficacité : AVC, IM ou décès d'origine CV	253 (3,8 %)	322 (4,9 %)	0,77 (0,66; 0,91) *p* = 0,00232
Événement-cible primaire relatif à l'innocuité : Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	211 (3,2 %)	122 (1,8 %)	1,73 (1,38; 2,16) *p* = 0,00000
Avantage clinique net :** AVC, IM, décès d'origine CV ou hémorragie mortelle ou symptomatique d'un organe critique	291 (4,4 %)	349 (5,3 %)	0,82 (0,71; 0,96) *p* = 0,01436
MAP symptomatique*	**N = 2 492**	**N = 2 504**	
Événement cible primaire composite relatif à l'efficacité : AVC, IM, ou décès d'origine CV	126 (5,1 %)	174 (6,9 %)	0,72 (0,57; 0,90) *p* = 0,00466
Événement-cible primaire relatif à l'innocuité : Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	77 (3,1 %)	48 (1,9 %)	1,61 (1,12; 2,31) *p* = 0,00890

Schéma thérapeutique	XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. N = 9 152 n (%)	100 mg d'ASA 1 f.p.j. N = 9 126 n (%)	Rapport des risques (IC de 95 %) valeur *p*[b]
Avantage clinique net** :** AVC, IM, décès d'origine CV ou hémorragie mortelle ou symptomatique d'un organe critique	140 (5,6 %)	185 (7,4 %)	0,75 (0,60; 0,94) *p* = 0,01072
MAP sans coronaropathie	**N = 836**	**N = 863**	
Événement cible primaire composite relatif à l'efficacité : AVC, IM, ou décès d'origine CV	32 (3,8 %)	36 (4,2 %)	0,89 (0,55; 1,44) *p* = 0,63869
Événement-cible primaire relatif à l'innocuité : Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	25 (3,0 %)	12 (1,4 %)	2,19 (1,10; 4,36) *p* = 0,02225
Avantage clinique net** :** AVC, IM, décès d'origine CV ou hémorragie mortelle ou symptomatique d'un organe critique	39 (4,7 %)	40 (4,6 %)	0,99 (0,64; 1,54) *p* = 0,96349

a Population en intention de traiter, analyses primaires

b XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. par rapport à 100 mg d'AAS une fois par jour; valeur *p* selon le test de Mantel-Haenszel.

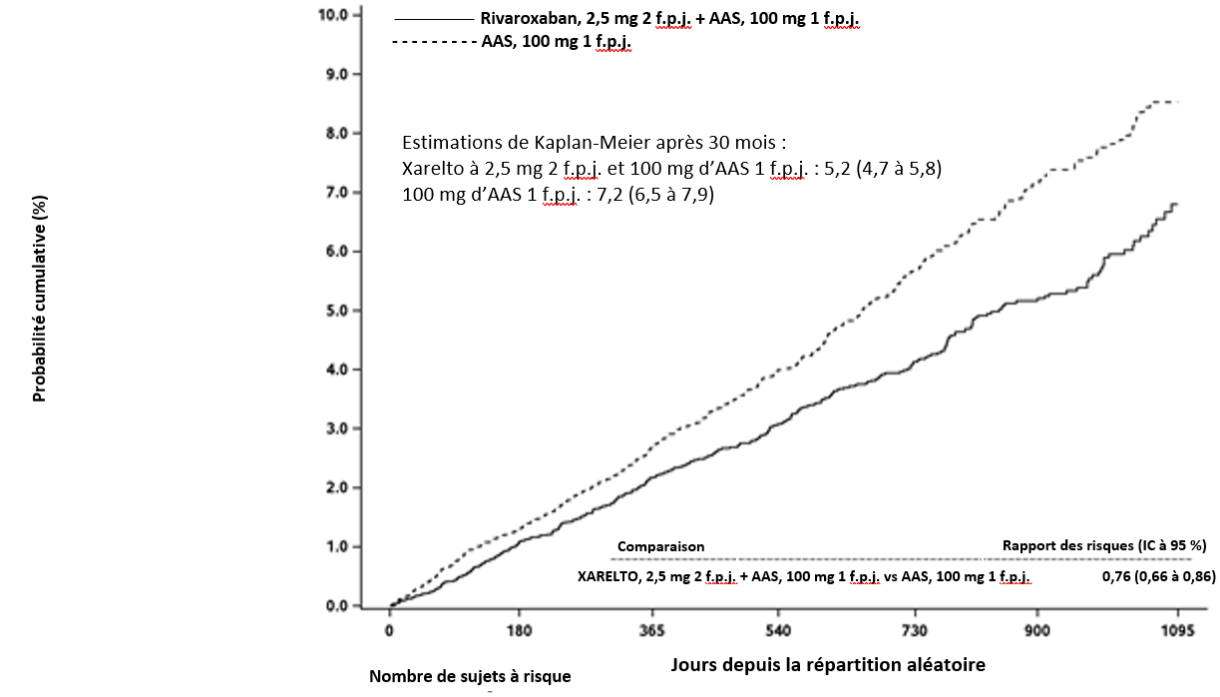
* **REMARQUE** : Il y a un chevauchement partiel entre les sous-populations de sujets de l'étude COMPASS, et donc dans la présente analyse, atteints de coronaropathie et de MAP : 65,7 % des patients atteints de MAP souffraient aussi de coronaropathie et 19,8 % des patients atteints de coronaropathie souffraient aussi de MAP.

** L'avantage clinique net rend compte de l'événement-cible composite primaire relatif à l'efficacité de l'étude COMPASS (AVC, IM, décès d'origine CV) et seulement des composantes les plus graves de l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité, soit les hémorragies menaçant le pronostic vital selon les critères de l'ISTH (hémorragies mortelles et hémorragies symptomatiques d'une région ou d'un organe critique). L'estimation de l'avantage clinique ne tient pas compte des hémorragies de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération ou des hémorragies menant à l'hospitalisation.

L'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) est définie comme une hémorragie mortelle, une hémorragie symptomatique d'une région ou d'un organe critique, une hémorragie de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération ou une hémorragie menant à l'hospitalisation.

f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; AVC : accident vasculaire cérébral; IM : infarctus du myocarde; CV : cardiovasculaire

Figure 8 : Délai de survenue du premier événement-cible primaire relatif à l'efficacité (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, décès d'origine cardiovasculaire) au cours de l'étude COMPASS

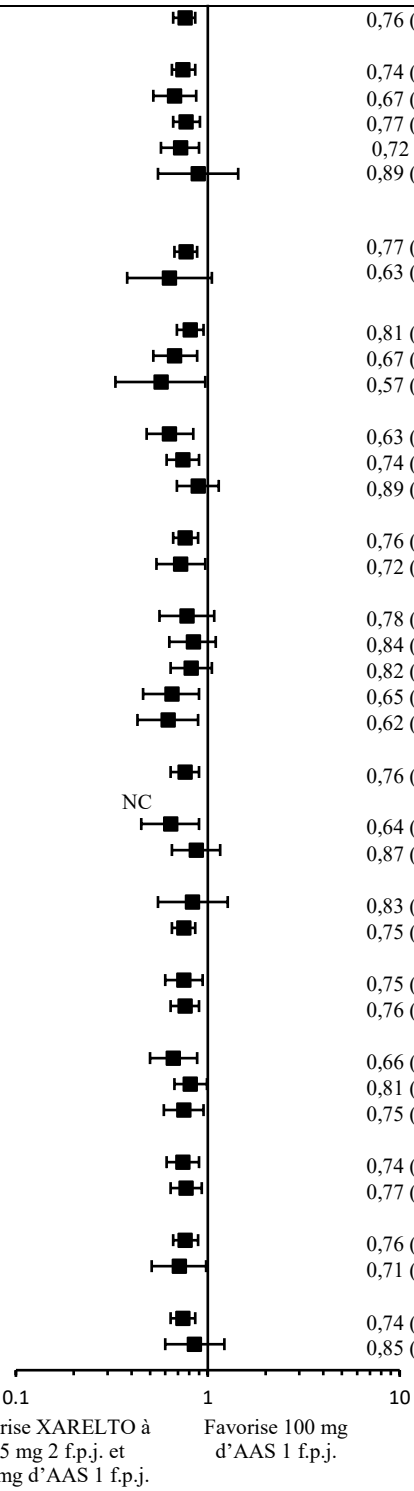


Analyse de sous-groupes de patients

Le Tableau 45 et le Tableau 46 présentent les taux d'incidence et l'effet du traitement pour l'association de XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. en ce qui concerne les événements-cibles primaires relatifs à l'efficacité et à l'innocuité dans les principaux sous-groupes. L'effet du traitement a été semblable et la valeur *p* pour l'interaction dans les principaux sous-groupes n'a pas été significative.

Tableau 45 – Résumé des résultats pour l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité en fonction du sous-groupe de patients au cours de l'étude de phase III COMPASS

Caractéristique	XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j.	100 mg d'AAS 1 f.p.j.	RR (IC de 95 %)
	N[bre] de sujets/n[bre] total (%)		
Tous les sujets	379/9 152 (4,14 %)	496/9 126 (5,44 %)	0,76 (0,66 à 0,86)
Coronaro.	347/8 313 (4,17 %)	460/8 261 (5,57 %)	0,74 (0,65 à 0,86)
Coronaro. avec MAP	94/1 656 (5,68 %)	138/1 641 (8,41 %)	0,67 (0,52 à 0,87)
Coronaro. sans MAP	253/6 657 (3,80 %)	322/6 620 (4,86 %)	0,77 (0,66 à 0,91)
MAP symptomatique	126/2 492 (5,06 %)	174/2 504 (6,95 %)	0,72 (0,57 à 0,9)
MAP sans coronaro.	32/836 (3,83 %)	36/863 (4,17 %)	0,89 (0,55 à 1,44)
Sténose carotidienne asymptomatique > 50 %			
Non	355/8 535 (4,16 %)	455/8 446 (5,39 %)	0,77 (0,67 à 0,88)
Oui	24/617 (3,89 %)	41/680 (6,03 %)	0,63 (0,38 à 1,05)
Maladie polyvasculaire			
1 lit vasculaire	265/7 078 (3,74 %)	322/7 039 (4,57 %)	0,81 (0,69 à 0,95)
2 lits vasculaires	93/1 613 (5,77 %)	135/1 589 (8,50 %)	0,67 (0,52 à 0,88)
3 lits vasculaires	21/456 (4,58 %)	39/497 (7,85 %)	0,57 (0,33 à 0,97)
Âge			
< 65 ans	79/2 150 (3,67 %)	126/2 184 (5,77 %)	0,63 (0,48 à 0,84)
65 à 74 ans	179/5 087 (3,53 %)	238/5 045 (4,72 %)	0,74 (0,61 à 0,90)
≥ 75 ans	121/1 924 (6,29 %)	132/1 897 (6,96 %)	0,89 (0,69 à 1,14)
Sexe			
Hommes	300/7 093 (4,23 %)	393/7 137 (5,51 %)	0,76 (0,66 à 0,89)
Femmes	79/2 059 (3,84 %)	103/1 989 (5,18 %)	0,72 (0,54 à 0,97)
Région			
Amérique du Nord	63/1 304 (4,83 %)	80/1 309 (6,11 %)	0,78 (0,56 à 1,08)
Amérique du Sud	93/2 054 (4,53 %)	111/2 054 (5,40 %)	0,84 (0,63 à 1,10)
Europe de l'Ouest*	117/2 855 (4,10 %)	141/2 855 (4,94 %)	0,82 (0,64 à 1,05)
Europe de l'Est	59/1 607 (3,67 %)	90/1 604 (5,61 %)	0,65 (0,46 à 0,90)
Asie-Pacifique	47/1 332 (3,53 %)	74/1 304 (5,67 %)	0,62 (0,43 à 0,89)
Race			
Blanche	235/5 673 (4,14 %)	306/5 682 (5,39 %)	0,76 (0,64 à 0,90)
Noire	2/76 (2,63 %)	8/92 (8,7 %)	NC
Asiatique	54/1 451 (3,72 %)	81/1 397 (5,80 %)	0,64 (0,45 à 0,90)
Autre	88/1 952 (4,51 %)	101/1 955 (5,17 %)	0,87 (0,65 à 1,16)
Poids			
≤ 60 kg	41/901 (4,55 %)	45/836 (5,38 %)	0,83 (0,55 à 1,27)
> 60 kg	335/8 241 (4,07 %)	448/8 285 (5,41 %)	0,75 (0,65 à 0,86)
TFGe			
< 60 mL/min	132/2 054 (6,43 %)	177/2 114 (8,37 %)	0,75 (0,60 à 0,94)
≥ 60 mL/min	247/7 094 (3,48 %)	319/7 012 (4,55 %)	0,76 (0,64 à 0,90)
Tabagisme			
Actuel	80/1 944 (4,12 %)	122/1 972 (6,19 %)	0,66 (0,50 à 0,88)
Antérieur	186/4 286 (4,34 %)	224/4 251 (5,27 %)	0,81 (0,67 à 0,99)
Aucun antécédent	113/2 922 (3,87 %)	150/2 903 (5,17 %)	0,75 (0,59 à 0,95)
Diabète			
Oui	179/3 448 (5,19 %)	239/3 474 (6,88 %)	0,74 (0,61 à 0,90)
Non	200/5 704 (3,51 %)	257/5 652 (4,55 %)	0,77 (0,64 à 0,93)
Hypertension			
Oui	317/6 907 (4,59 %)	409/6 877 (5,95 %)	0,76 (0,66 à 0,89)
Non	62/2 245 (2,76 %)	87/2 249 (3,87 %)	0,71 (0,51 à 0,98)
Hypolipidémiant			
Oui	325/8 239 (3,94 %)	428/8 158 (5,25 %)	0,74 (0,64 à 0,86)
Non	54/913 (5,91 %)	68/968 (7,02 %)	0,85 (0,60 à 1,22)

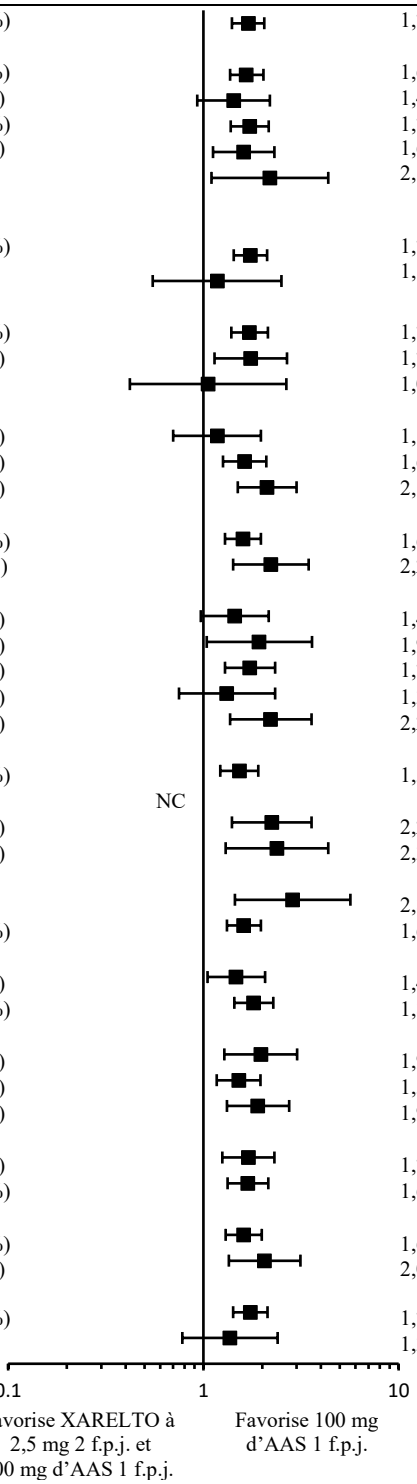


Coronaro. : coronaropathie; NC : non calculé, le nombre minimum d'événements n'ayant pas été atteint.

* L'Europe de l'Ouest comprend aussi l'Australie, Israël et l'Afrique du Sud.

Tableau 46 – Nombre de patients ayant présenté une hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH en fonction du sous-groupe de patients au cours de l'étude de phase III COMPASS

Caractéristique	XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j.	100 mg d'AAS 1 f.p.j.	RR (IC de 95 %)
	N^bre de sujets/n^bre total (%)		
Tous les sujets	288/9 152 (3,15 %)	170/9 126 (1,86 %)	1,70 (1,40 à 2,05)
Coronarop.	263/8 313 (3,16 %)	158/8 261 (1,91 %)	1,66 (1,37 à 2,03)
Coronaro. avec MAP	52/1 656 (3,14 %)	36/1 641 (2,19 %)	1,43 (0,93 à 2,19)
Coronaro. sans MAP	211/6 657 (3,17 %)	122/6 620 (1,84 %)	1,73 (1,38 à 2,16)
MAP symptomatique	77/2 492 (3,09 %)	48/2 504 (1,92 %)	1,61 (1,12 à 2,31)
MAP sans coronaro.	25/836 (2,99 %)	12/863 (1,39 %)	2,19 (1,10 à 4,36)
Sténose carotidienne asymptomatique > 50 %			
Non	274/8 535 (3,21 %)	157/8 446 (1,86 %)	1,74 (1,43 à 2,12)
Oui	14/617 (2,27 %)	13/680 (1,91 %)	1,18 (0,55 à 2,51)
Maladie polyvasculaire			
1 lit vasculaire	221/7 078 (3,12 %)	128/7 039 (1,82 %)	1,72 (1,39 à 2,14)
2 lits vasculaires	58/1 613 (3,6 %)	33/1 589 (2,08 %)	1,75 (1,14 à 2,68)
3 lits vasculaires	9/459 (1,96 %)	9/497 (1,81 %)	1,06 (0,42 à 2,66)
Âge			
< 65 ans	31/2 150 (1,44 %)	27/2 184 (1,24 %)	1,18 (0,70 à 1,97)
65 à 74 ans	156/5 078 (3,07 %)	96/5 045 (1,90 %)	1,63 (1,26 à 2,10)
≥ 75 ans	101/1 924 (5,25 %)	47/1 897 (2,48 %)	2,12 (1,50 à 3,00)
Sexe			
Hommes	224/7 093 (3,16 %)	142/7 137 (1,99 %)	1,60 (1,29 à 1,97)
Femmes	64/2 059 (3,11 %)	28/1 989 (1, 41 %)	2,22 (1,42 à 3,46)
Région			
Amérique du Nord	59/1 304 (4,52 %)	41/1 309 (3,13 %)	1,45 (0,97 à 2,16)
Amérique du Sud	29/2 054 (1,41 %)	15/2 054 (0,73 %)	1,93 (1,04 à 3,60)
Europe de l'Ouest*	119/2 855 (4,17 %)	69/2 855 (2,42 %)	1,73 (1,29 à 2,33)
Europe de l'Est	28/1 607 (1,74 %)	21/1 604 (1,31 %)	1,32 (0,75 à 2,33)
Asie-Pacifique	53/1 332 (3,98 %)	24/1 304 (1,84 %)	2,21 (1,37 à 3,58)
Race			
Blanche	194/5 673 (3,42 %)	127/5 682 (2,24 %)	1,53 (1,22 à 1,91)
Noire	2/76 (2,63 %)	3/92 (3,26 %)	NC
Asiatique	57/1 451 (3,93 %)	25/1 397 (1,79 %)	2,24 (1,40 à 3,58)
Autre	35/1 952 (1,79 %)	15/1 955 (0,77 %)	2,38 (1,30 à 4,36)
Poids			
≤ 60 kg	34/901 (3,77 %)	11/836 (1,32 %)	2,87 (1,45 à 5,66)
> 60 kg	254/8 241 (3,08 %)	159/8 285 (1,92 %)	1,61 (1,32 à 1,97)
TFGe			
< 60 mL/min	81/2 054 (3,94 %)	57/2 114 (2,70 %)	1,47 (1,05 à 2,07)
≥ 60 mL/min	206/7 094 (2,90 %)	113/7 012 (1,61 %)	1,81 (1,44 à 2,28)
Tabagisme			
Actuel	61/1 944 (3,14 %)	32/1 972 (1,62 %)	1,97 (1,28 à 3,02)
Antérieur	145/4 286 (3,38 %)	95/4 251 (2,23 %)	1,52 (1,17 à 1,96)
Aucun antécédent	82/2 922 (2,81 %)	43/2 903 (1,48 %)	1,90 (1,32 à 2,75)
Diabète			
Oui	110/3 448 (3,19 %)	65/3 474 (1,87 %)	1,70 (1,25 à 2,31)
Non	178/5 704 (3,12 %)	105/5 652 (1,86 %)	1,69 (1,33 à 2,15)
Hypertension			
Oui	222/6 907 (3,21 %)	138/6 877 (2,01 %)	1,61 (1,30 à 1,99)
Non	66/2 245 (2,94 %)	32/2 249 (1,42 %)	2,06 (1,35 à 3,14)
Hypolipidémiant			
Oui	260/8 239 (3,16 %)	148/8 158 (1,81 %)	1,74 (1,42 à 2,13)
Non	28/913 (3,07 %)	22/968 (2,27 %)	1,37 (0,78 à 2,40)



Coronaro. : coronaropathie; NC : non calculé, le nombre minimum d'événements n'ayant pas été atteint.

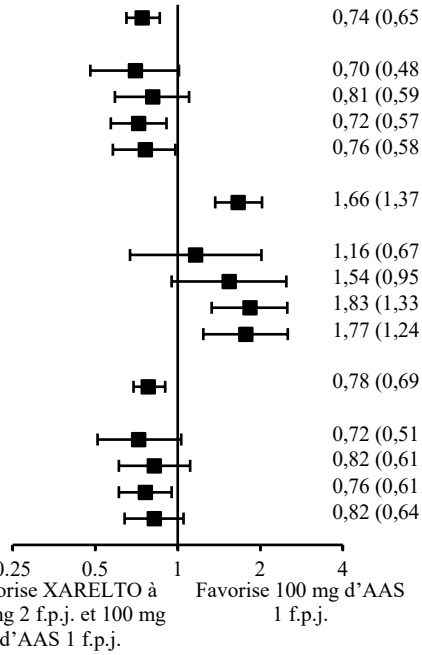
* L'Europe de l'Ouest comprend aussi l'Australie, Israël et l'Afrique du Sud.

Sous-population de patients atteints de coronaropathie

Le Tableau 47 présente les taux d'incidence et l'effet du traitement pour l'association de XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. en ce qui concerne l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité, l'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH et l'avantage clinique net dans les sous-groupes ayant des antécédents d'IM de la sous-population de patients atteints de coronaropathie.

Tableau 47 – Événement-cible primaire relatif à l'efficacité, événement-cible primaire relatif à l'innocuité et avantage clinique net chez les sujets de l'étude COMPASS atteints de coronaropathie§

Événement-cible	Patients atteints de coronaropathie	XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j.	100 mg d'AAS 1 f.p.j.	RR (IC de 95 %)
		N^bre de sujets/n^bre total (%)		
Événement-cible composite (AVC, IM ou décès d'origine CV)	Sujets randomisés	347/8 313	460/8 261	0,74 (0,65 à 0,86)
	Antécédents d'IM			
	< 2 ans avant	49/1 218	67/1 205	0,70 (0,48 à 1,01)
	2 à 5 ans avant	71/1 612	91/1 667	0,81 (0,59 à 1,10)
	> 5 ans avant	127/2 824	174/2 849	0,72 (0,57 à 0,91)
	Pas d'IM antérieur	100/2 659	128/2 540	0,76 (0,58 à 0,98)
Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	Sujets randomisés	263/8 313	158/8 261	1,66 (1,37 à 2,03)
	Antécédents d'IM			
	< 2 ans avant	28/1 218	23/1 205	1,16 (0,67 à 2,02)
	2 à 5 ans avant	41/1 612	28/1 667	1,54 (0,95 à 2,49)
	> 5 ans avant	107/2 824	59/2 849	1,83 (1,33 à 2,51)
	Pas d'IM antérieur	87/2 659	48/2 540	1,77 (1,24 à 2,52)
Avantage clinique net*	Sujets randomisés	392/8 313	494/8 261	0,78 (0,69 à 0,90)
	Antécédents d'IM			
	< 2 ans avant	55/1 218	73/1 205	0,72 (0,51 à 1,03)
	2 à 5 ans avant	77/1 612	97/1 667	0,82 (0,61 à 1,11)
	> 5 ans avant	143/2 824	186/2 849	0,76 (0,61 à 0,95)
	Pas d'IM antérieur	117/2 659	138/2 540	0,82 (0,64 à 1,05)



§ **REMARQUE :** Il y a un chevauchement partiel entre les sous-populations de sujets de l'étude COMPASS, et donc de la présente analyse, atteints de coronaropathie et de MAP : 65,7 % des patients atteints de MAP souffraient aussi de coronaropathie et 19,8 % des patients atteints de coronaropathie souffraient aussi de MAP.

* Avantage clinique net : événement-cible composite comprenant l'AVC, l'IM, le décès d'origine CV, l'hémorragie mortelle ou l'hémorragie non mortelle d'un organe critique

L'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH est définie comme une hémorragie mortelle, une hémorragie symptomatique d'une région ou d'un organe critique, une hémorragie de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération ou une hémorragie menant à l'hospitalisation.

Analyses avec points de repère

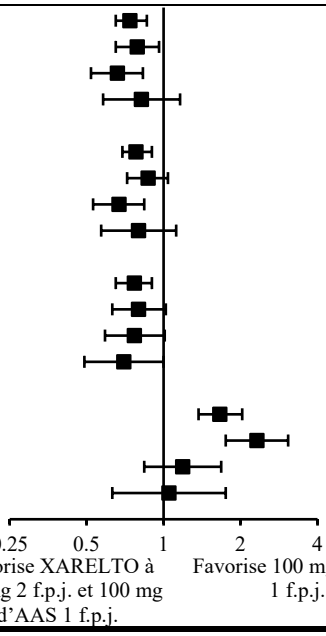
On a effectué plusieurs analyses définies au préalable pour évaluer l'hypothèse de la constance dans le temps des effets du traitement sur divers événements-cibles de l'étude COMPASS. De plus, des analyses avec point de repère (*landmark analyses*) sur l'événement-cible composite (comprenant l'AVC, l'IM et le décès d'origine CV), l'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH, l'avantage clinique net et la mortalité toutes causes confondues ont été effectuées dans le sous-groupe de sujets de l'étude COMPASS atteints de coronaropathie (Tableau 48) pour évaluer l'effet du traitement au cours des 1re et 2e années de traitement et après la 2e année de traitement. Dans ces

analyses, les patients exposés à l'événement-cible dans chacune des fenêtres fixes avec point de repère (*landmark windows*) étaient les patients qui étaient vivants au début de la fenêtre et qui n'avaient jamais présenté l'événement-cible d'intérêt.

Comme les analyses définies au préalable, ces analyses démontrent que la réduction de l'incidence de l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité, l'avantage clinique net et la réduction de la mortalité toutes causes confondues observés avec l'association de XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. par rapport à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. se maintenaient dans le temps, tandis que les données semblent indiquer qu'il y a une réduction de l'effet du traitement sur l'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH après la première année de traitement. Il s'ensuit une amélioration du profil avantages-risques dans le temps.

Tableau 48 – Analyses avec point de repère de la sous-population de sujets de l'étude COMPASS atteints de coronaropathie[§]

Événement-cible	Temps écoulé depuis la randomisation	XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j.	100 mg d'AAS 1 f.p.j.	RR (IC de 95 %)
		N^{bre} de sujets/n^{bre} total (%)		
Événement-cible composite (AVC, IM ou décès d'origine CV)	Globalement	347/8 313	460/8 261	0,74 (0,65 à 0,86)
	< 1 an	175/8 313	220/8 261	0,79 (0,65 à 0,96)
	1 à < 2 ans	114/7 230	170/7 126	0,66 (0,52 à 0,84)
	> 2 ans	58/3 658	70/3 621	0,82 (0,58 à 1,16)
Avantage clinique net*	Globalement	392/8 313	494/8 261	0,78 (0,69 à 0,90)
	< 1 an	206/8 313	236/8 261	0,87 (0,72 à 1,04)
	1 à < 2 ans	125/7 203	183/7 113	0,67 (0,54 à 0,84)
	> 2 ans	61/3 640	75/3 604	0,80 (0,57 à 1,12)
Mortalité toutes causes confondues	Globalement	262/8 313	339/8 261	0,77 (0,65 à 0,90)
	< 1 an	116/8 313	145/8 261	0,79 (0,62 à 1,01)
	1 à < 2 ans	93/7 325	120/7 242	0,77 (0,59 à 1,01)
	> 2 ans	53/3 746	74/3 762	0,72 (0,50 à 1,02)
Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	Globalement	263/8 313	158/8 261	1,66 (1,37 à 2,03)
	< 1 an	163/8 313	70/8 261	2,32 (1,75 à 3,07)
	1 à < 2 ans	70/7 191	59/7 183	1,19 (0,84 à 1,68)
	> 2 ans	30/3 631	29/3 694	1,05 (0,63 à 1,75)



§ REMARQUE : Il y a un chevauchement partiel entre les sous-populations de sujets de l'étude COMPASS atteints de coronaropathie et de MAP : 65,7 % des patients atteints de MAP souffraient aussi de coronaropathie et 19,8 % des patients atteints de coronaropathie souffraient aussi de MAP.

* Avantage clinique net : événement-cible composite comprenant l'AVC, l'IM, le décès d'origine CV, l'hémorragie mortelle ou l'hémorragie non mortelle symptomatique d'un organe critique

L'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH est définie comme une hémorragie mortelle, une hémorragie symptomatique d'une région ou d'un organe critique, une hémorragie de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération ou une hémorragie menant à l'hospitalisation.

Sous-population de patients atteints de MAP

Le Tableau 49 présente les taux d'incidence et l'effet du traitement pour l'association de XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. en ce qui concerne l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité, l'événement-cible primaire relatif à l'innocuité, les événements-cibles relatifs aux membres et les principaux événements-cibles composites dans la sous-population de patients atteints de MAP. L'analyse démontre que par rapport à 100 mg d'AAS 1 f.p.j., l'association de XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. a produit des réductions de l'incidence de l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité, des événements indésirables majeurs touchant les membres et de l'événement-cible composite (comprenant AVC grave, IM, événements cardiovasculaires et événements indésirables majeurs touchant les membres).

Tableau 49 – Événement-cible primaire relatif à l'efficacité, événement-cible primaire relatif à l'innocuité, événements-cibles relatifs aux membres et principaux événements-cibles composites chez les sujets de l'étude COMPASS atteints de MAP[§]

	XARELTO à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. (N = 2 492)	**100 mg d'AAS 1 f.p.j. (N = 2 504)**	**2,5 mg de rivaroxaban 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS**	
Événement-cible	**n (%)**	**n (%)**	**RR (IC de 95 %)**	**valeur *p***
Événement-cible primaire relatif à l'efficacité AVC, décès d'origine CV, IM	126 (5,1 %)	174 (6,9 %)	0,72 (0,57 à 0,90)	0,0047
Événement-cible primaire relatif à l'innocuité Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	77 (3,1 %)	48 (1,9 %)	1,61 (1,12 à 2,31)	0,0089
Événements-cibles relatifs aux membres				
Ischémie aiguë des membres	19 (0,8 %)	34 (1,4 %)	0,56 (0,32 à 0,99)	0,0422
Ischémie chronique des membres	16 (0,6 %)	24 (1,0 %)	0,67 (0,35 à 1,26)	0,2076
Événements indésirables majeurs touchant les membres	30 (1,2 %)	56 (2,2 %)	0,54 (0,35 à 0,84)	0,0054
Toutes les amputations vasculaires	11 (0,4 %)	28 (1,1 %)	0,40 (0,20 à 0,79)	0,0069
Amputation majeure	5 (0,2 %)	17 (0,7 %)	0,30 (0,11 à 0,80)	0,0112
Événements indésirables majeurs touchant les membres et amputation majeure[a]	32 (1,3 %)	60 (2,4 %)	0,54 (0,35 à 0,82)	0,0037
Principaux événements-cibles composites pour la MAP				
Décès d'origine CV, AVC, IM ou événements indésirables majeurs touchant les membres	155 (6,2 %)	222 (8,9 %)	0,69 (0,56 à 0,85)	0,0004
Décès d'origine CV, AVC, IM, événements indésirables majeurs touchant les membres ou amputation majeure	157 (6,3 %)	225 (9,0 %)	0,69 (0,56 à 0,85)	0,0004

a Il y a eu 11 autres amputations majeures de cause vasculaire sans lien avec une ischémie aiguë ou chronique des membres (événement indésirable majeur touchant les membres), soit deux dans le groupe recevant 2,5 mg de rivaroxaban 2 f.p.j. en association à l'AAS, cinq dans le groupe recevant 5 mg de rivaroxaban 2 f.p.j. et 4 dans le groupe recevant l'AAS seul.

§ REMARQUE : Il y a un chevauchement partiel entre les sous-populations de sujets de l'étude COMPASS, et donc

de la présente analyse, atteints de coronaropathie et de MAP : 65,7 % des patients atteints de MAP souffraient aussi de coronaropathie et 19,8 % des patients atteints de coronaropathie souffraient aussi de MAP.

L'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH est définie comme une hémorragie mortelle, une hémorragie symptomatique d'une région ou d'un organe critique, une hémorragie de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération ou une hémorragie menant à l'hospitalisation.

Ischémie aiguë des membres = ischémie menaçant un membre avec signes d'obstruction artérielle aiguë selon des critères radiologiques ou un nouveau déficit pulsatile menant à une intervention (soit chirurgie, thrombolyse, angioplastie périphérique, amputation) dans les 30 jours suivant le début des symptômes

Ischémie chronique des membres = grave ischémie des membres menant à une intervention vasculaire

Événement indésirable majeur touchant les membres = survenue d'une ischémie aiguë ou chronique des membres pendant le suivi des sujets de l'étude, y compris toute amputation majeure supplémentaire causée par un événement vasculaire non attribuable à une ischémie aiguë ou chronique des membres

Amputation majeure : amputation de cause vasculaire au-dessus de la partie antérieure du pied ou amputation mineure de la partie antérieure du pied et des orteils

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale (études de toxicité chronique)

Le rivaroxaban a été administré pendant au plus 6 mois à des rats et 12 mois à des chiens dans le cadre d'études sur l'administration de doses répétées. En raison du mode d'action pharmacologique (effets du médicament sur le temps de coagulation), on n'a pu déterminer la concentration sans effet observé. Tous les effets indésirables, sauf une légère réduction de la prise de poids des rats et des chiens, ont pu être attribués à une amplification du mode d'action pharmacologique du composé. Chez les chiens, de très fortes doses ont causé de graves hémorragies spontanées. La concentration sans effet nocif observé après l'exposition prolongée a été de 12,5 mg/kg chez le rat et de 5 mg/kg chez le chien.

Cancérogénicité

Au cours d'une étude du pouvoir carcinogène de 2 ans, le rivaroxaban a été évalué chez des souris (jusqu'à 60 mg/kg/jour; atteinte de taux d'exposition systémique semblables à ceux chez l'humain) et des rats (jusqu'à 3,6 fois les taux d'exposition systémique chez l'humain) et n'a pas eu de pouvoir carcinogène.

Génotoxicité

Aucune génotoxicité n'a été observée au cours d'un test de mutation génique sur bactéries (test d'Ames), d'un test *in vitro* des aberrations chromosomiques, ni du test du micronoyau *in vivo*.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Des études de toxicité développementale ont été menées avec des doses de rivaroxaban de jusqu'à 38 fois (rat) et 89 fois (lapin) la dose thérapeutique chez l'humain. Le profil toxicologique est surtout caractérisé par une toxicité maternelle attribuable à l'amplification des effets pharmacodynamiques.

Jusqu'à la plus forte dose évaluée, le rivaroxaban n'a pas eu de pouvoir tératogène primaire.

Après l'administration de rivaroxaban marqué au carbone 14, la radioactivité a traversé la barrière placentaire chez le rat. Les concentrations maximums ou l'ASC n'ont dépassé les concentrations

sanguines chez la mère dans aucun des organes et tissus fœtaux. L'exposition moyenne des fœtus selon l'$ASC_{(0-24)}$ a atteint environ 20 % de la concentration sanguine chez la mère. L'ASC dans les glandes mammaires a été à peu près équivalente à l'ASC dans le sang, ce qui indique que la radioactivité passe dans le lait (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Le rivaroxaban a été sans effet sur la fertilité des mâles et des femelles à des doses de jusqu'à 200 mg/kg.

Du rivaroxaban marqué au carbone 14 a été administré par voie orale à des rates Wistar en lactation (du 8e au 10e jour après la mise bas) à raison d'une seule dose de 3 mg/kg de poids vif.

La radioactivité liée au rivaroxaban marqué au carbone 14 est passée dans le lait des rates en lactation dans une faible mesure par rapport à la dose administrée : la quantité approximative de radioactivité dans le lait a été de 2,12 % de la dose administrée dans les 32 heures suivant l'administration (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Toxicité chez les jeunes animaux

On a évalué un traitement par le rivaroxaban administré chez des jeunes rats des deux sexes pendant jusqu'à 3 mois. Le traitement a été administré à compter du quatrième jour après la naissance à raison de 6, 20 et 60 mg/kg/jour. Le rivaroxaban a été généralement bien toléré, mais on a observé des signes d'activité pharmacodynamique exagérée (allongement du temps de coagulation). Il n'y a pas eu de signe de toxicité pour les organes cibles ou de toxicité pour les organes en développement.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]XARELTO®

comprimés de rivaroxaban

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **XARELTO** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **XARELTO** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on XARELTO?

Les comprimés XARELTO à 10 mg, 15 mg et 20 mg sont utilisés chez les adultes dans les cas suivants :

- Prévention de la formation de caillots de sang après une chirurgie majeure de la hanche ou du genou
- Traitement et prévention des caillots de sang dans les veines des jambes, des bras ou des poumons
- Prévention des caillots de sang dans les vaisseaux du cerveau (accident vasculaire cérébral) et d'autres régions du corps chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (rythme cardiaque irrégulier)

Les comprimés XARELTO à 2,5 mg sont utilisés en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS) chez les adultes dans les cas suivants :

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral, de la crise cardiaque ou de la douleur intense dans les jambes ou les bras chez les patients atteints de maladie artérielle périphérique qui sont à risque élevé. En présence de ce trouble, les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur vers les autres parties du corps (artères) sont rendus plus étroits en raison de l'accumulation de plaques.
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral, de la crise cardiaque, de la douleur intense dans les jambes ou les bras ou de la mort chez les patients atteints de coronaropathie. En présence de ce trouble, les vaisseaux sanguins qui alimentent le cœur en sang (artères coronaires) sont rendus plus étroits ou sont obstrués en raison de l'accumulation de plaques, ce qui fait que le cœur manque d'oxygène. Ces patients peuvent aussi souffrir de maladie artérielle périphérique.

Les comprimés XARELTO à 15 mg et 20 mg sont utilisés pour le traitement et la prévention des caillots de sang dans les veines des bras ou des jambes ou dans les vaisseaux sanguins des poumons chez :

- les enfants et les adolescents de moins de 18 ans qui pèsent de 30 à 50 kg (comprimés à 15 mg)
- les enfants et les adolescents de moins de 18 ans qui pèsent plus de 50 kg (comprimés à 20 mg).

XARELTO sera prescrit à votre enfant une fois qu'il aura terminé un traitement d'au moins 5 jours par un anticoagulant (médicament qui éclaircit le sang) injectable.

Comment XARELTO agit-il?

XARELTO fait partie d'un groupe de médicaments appelé anticoagulant (médicament qui éclaircit le sang). Il contribue à prévenir la formation de caillots de sang en bloquant directement l'activité d'un facteur de coagulation appelé facteur Xa.

Quels sont les ingrédients de XARELTO?

Ingrédient médicinal : rivaroxaban

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose 5 cP, hypromellose 15 cP, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (comprimé à 2,5 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 10 mg, 15 mg et 20 mg), polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium

XARELTO se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

- Comprimés : 2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg
- Granules pour suspension buvable : 1 mg/mL

N'utilisez pas XARELTO dans les cas suivants :

Vous ou votre enfant…

- êtes allergique au rivaroxaban ou à tout autre ingrédient de XARELTO. Les comprimés XARELTO contiennent du lactose.
- présentez un saignement actif, surtout s'il est excessif.
- présentez des lésions ou des troubles qui pourraient augmenter le risque de saignement, notamment :
  - saignement actif ou récent dans le cerveau
  - saignement actif ou récent dans l'estomac ou l'intestin
  - difficulté à cesser de saigner (trouble de la coagulation).
- prenez des médicaments utilisés pour le traitement du VIH/SIDA, comme le cobicistat ou le ritonavir.
- prenez des médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le posaconazole.
- prenez de la dronédarone, médicament utilisé pour maîtriser une anomalie du rythme cardiaque appelée fibrillation auriculaire.
- prenez d'autres médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement des caillots de sang, notamment :
  - la warfarine, le dabigatran, l'apixaban, l'édoxaban et l'héparine
  - une héparine de faible poids moléculaire (HFPM), telle que l'énoxaparine et la daltéparine
  - des dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux.
- présentez une maladie sévère du foie, car le risque de saignement pourrait être accru.
- êtes ou croyez être enceinte ou prévoyez concevoir.
- allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser XARELTO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si le risque de saignement est élevé chez vous, notamment :
  - si vous souffrez de graves problèmes du rein ou si votre fonction rénale est réduite
  - si vous prenez des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), médicaments utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation, comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib
  - si vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS, ou ASPIRIN) ou d'autres médicaments utilisés pour prévenir l'accident vasculaire cérébral ou la crise cardiaque, comme le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor
  - si vous prenez des médicaments utilisés pour le traitement de la dépression ou d'autres troubles psychologiques
  - si vos taux de plaquettes dans le sang sont faibles ou si vos plaquettes fonctionnent mal
  - si votre pression sanguine est très élevée et n'est pas maîtrisée par un traitement médical
  - si vous avez ou avez déjà eu un ulcère de l'estomac ou de l'intestin
  - si vous présentez un trouble des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
  - si vous avez des problèmes des vaisseaux sanguins du cerveau ou de la colonne vertébrale
  - si vous avez subi une chirurgie du cerveau, de la colonne vertébrale ou de l'œil
  - si vous souffrez de bronchiectasie, maladie chronique qui endommage, élargit et épaissit les tubes bronchiques des poumons.
  - si vous avez des antécédents de saignement dans les poumons
  - si vous avez plus de 75 ans
  - si vous souffrez de cancer, si votre cancer a récidivé ou si vous avez reçu un traitement contre le cancer dans les 6 derniers mois
  - si vous avez des problèmes du foie
  - si vous devez subir une chirurgie quelconque, y compris une chirurgie qui prévoit la mise en place d'un cathéter ou une injection dans la colonne vertébrale (p. ex. pour l'anesthésie épidurale ou rachidienne ou le soulagement de la douleur).
- si vos valvules cardiaques sont endommagées ou si vous souffrez d'une maladie des valvules cardiaques.
- si vous avez une prothèse valvulaire cardiaque.
- si vous souffrez du syndrome des antiphospholipides, aussi appelé syndrome de Hughes, trouble du système immunitaire qui accroît le risque de caillots de sang.
- si vous êtes porteur d'une endoprothèse, petit ressort métallique inséré dans un vaisseau sanguin pour le garder ouvert et permettre au sang de circuler.
- si vous avez déjà fait un accident vasculaire cérébral, avec ou sans saignement dans le cerveau.
- si vous prenez de la rifampicine, médicament utilisé pour le traitement d'infections bactériennes, dont la tuberculose.
- si vous prenez des médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les convulsions, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital.

- si vous présentez une intolérance au lactose, car les comprimés XARELTO contiennent du lactose.

Autres mises en garde

Ne cessez pas de prendre XARELTO ou de le donner à votre enfant sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé. Si vous ou votre enfant cessez de prendre XARELTO, des caillots de sang pourraient se former et causer un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque ou d'autres graves complications qui pourraient entraîner une invalidité grave, voire la mort.

Risque de saignement : Comme d'autres anticoagulants, XARELTO peut accroître le risque de saignements dans toutes les parties du corps, y compris les organes internes. Ces saignements peuvent être graves et même menacer la vie. Si vous ou votre enfant présentez des saignements ou des ecchymoses (bleus) inhabituels, adressez-vous **sans tarder** à votre professionnel de la santé. Des exemples de saignement sont donnés dans le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à** prendre, ci-dessous.

Caillots de sang rachidiens ou épiduraux (hématomes) : Chez une personne qui prend XARELTO, l'injection d'un médicament dans la région rachidienne ou épidurale ou une ponction rachidienne est associée à un risque de caillot de sang rachidien ou épidural pouvant causer une perte prolongée ou permanente de la capacité de bouger (paralysie). Le risque de caillot de sang rachidien ou épidural est plus élevé si :

- un petit tube appelé cathéter épidural a été mis en place dans votre dos ou celui de votre enfant pour permettre l'administration de certains médicaments.
- vous ou votre enfant prenez un AINS ou un médicament utilisé pour prévenir la coagulation sanguine.
- vous ou votre enfant avez des antécédents de ponctions épidurales ou rachidiennes difficiles ou répétées.
- vous ou votre enfant avez des antécédents de problèmes ou de chirurgie de la colonne vertébrale.

Si vous ou votre enfant prenez XARELTO et subissez une anesthésie ou une ponction rachidienne, votre professionnel de la santé vous surveillera de près pour détecter les symptômes de caillots de sang rachidiens ou épiduraux.

Informez **sans tarder** votre professionnel de la santé si vous ou votre enfant présentez les symptômes ci-dessous à la suite d'une intervention épidurale ou rachidienne :

- des maux de dos
- des picotements
- un engourdissement
- une faiblesse musculaire (surtout des jambes et des pieds)
- ou une perte de la maîtrise des intestins ou de la vessie (incontinence).

Chirurgie

- Si vous ou votre enfant devez subir une chirurgie, y compris une chirurgie dentaire, pendant le traitement par XARELTO, dites-le à votre professionnel de la santé. XARELTO accroît le risque de saignement chez les personnes qui subissent une chirurgie. Un tel saignement peut menacer la vie.

- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander, à vous ou votre enfant, de cesser de prendre XARELTO avant la chirurgie et de reprendre le traitement par XARELTO après la chirurgie. Il est important que vous ou votre enfant preniez XARELTO avant et après la chirurgie exactement aux moments prescrits par votre professionnel de la santé.

Néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants

Certains cas ont été signalés chez des patients traités par XARELTO. Il s'agit d'un type grave de lésion (dommage) rénale provoquée par les anticoagulants. La néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants entraîne des saignements dans les reins, avec présence possible de sang dans les urines. Les reins sont ensuite incapables de fonctionner normalement. Votre professionnel de la santé surveillera l'état de vos reins pendant le traitement par XARELTO. Si vous présentez des symptômes de néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants pendant votre traitement, dites-le **immédiatement** à votre professionnel de la santé.

Enfants et adolescents

- Les comprimés XARELTO à 2,5 mg et 10 mg **ne doivent pas** être utilisés chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- Chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, XARELTO doit être utilisé **uniquement** pour le traitement et la prévention des caillots de sang dans les veines des jambes ou des bras ou dans les vaisseaux sanguins des poumons.

Grossesse

- XARELTO **ne doit pas** être utilisé pendant la grossesse. La prise de XARELTO pendant la grossesse peut nuire à l'enfant à naître.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander, à vous ou à votre enfant (selon son âge) d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement par XARELTO.
- Si vous ou votre enfant tombez enceinte pendant le traitement par XARELTO, communiquez avec votre professionnel de la santé **dès que possible**.

Allaitement : XARELTO **ne doit pas** être utilisé pendant l'allaitement, car il peut passer dans le lait maternel et nuire au nourrisson. XARELTO ne vous sera prescrit, à vous ou à votre enfant, qu'une fois que vous ou votre enfant aurez cessé d'allaiter.

Examens de santé et analyses : Votre professionnel de la santé pourrait :

- évaluer le risque de saignement chez vous ou chez votre enfant avant d'instaurer le traitement par XARELTO et régulièrement pendant le traitement, y compris en effectuant des analyses sanguines pour déterminer le nombre de globules rouges dans le sang et en surveillant la pression sanguine.
- faire des analyses de sang avant que vous ou votre enfant commenciez à prendre XARELTO et pendant le traitement pour confirmer que vos reins ou ceux de votre enfant fonctionnent bien.

Selon les résultats des analyses, votre professionnel de la santé pourrait mettre un terme au traitement par XARELTO chez vous ou chez votre enfant.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec XARELTO :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), médicaments utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation, comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib
- acide acétylsalicylique (AAS, ou ASPIRIN), médicament utilisé pour soulager la fièvre et la douleur
- médicaments utilisés pour prévenir l'accident vasculaire cérébral ou la crise cardiaque, comme le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor
- médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement des caillots de sang, notamment :
  - la warfarine, le dabigatran, l'apixaban, l'édoxaban et l'héparine
  - l'héparine de faible poids moléculaire (HFPM), telle que l'énoxaparine et la daltéparine
  - les dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux
- médicaments utilisés pour le traitement du VIH/SIDA, comme le cobicistat ou le ritonavir
- médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le posaconazole
- dronédarone, médicament utilisé pour maîtriser une anomalie du rythme cardiaque appelée fibrillation auriculaire
- médicaments utilisés pour le traitement des infections bactériennes, comme la clarithromycine et la rifampicine
- médicaments utilisés pour maîtriser l'épilepsie ou les convulsions, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital
- médicaments utilisés pour le traitement de la dépression et d'autres troubles psychologiques, comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)
- millepertuis commun (aussi appelé *Hypericum perforatum*), produit à base d'herbes médicinales utilisé pour traiter la dépression.

Les comprimés XARELTO à 2,5 mg sont prescrits avec l'acide acétylsalicylique (AAS). Avant de prendre tout autre AINS, consultez votre professionnel de la santé. Il déterminera s'il est avantageux pour vous de prendre un AINS pendant le traitement par XARELTO et l'AAS.

Comment utiliser XARELTO?

- Prenez ou donnez à votre enfant...
  - les comprimés XARELTO en vous conformant exactement aux directives de votre professionnel de la santé.
  - les comprimés XARELTO à la même heure chaque jour pour vous aider à ne pas oublier de le faire.
  - les comprimés XARELTO à 2,5 mg ou à 10 mg **avec des aliments ou sans aliments**.
  - les comprimés XARELTO à 15 mg ou à 20 mg **avec des aliments**.
- Avalez le comprimé entier, de préférence avec de l'eau. **Ne divisez pas** les comprimés.
- Si votre enfant a de la difficulté à avaler les comprimés XARELTO, dites-le à son professionnel de la santé. Celui-ci pourrait prescrire à votre enfant les granules XARELTO pour suspension buvable plutôt que les comprimés.

- Vous pouvez écraser les comprimés XARELTO et les mélanger à de la compote de pommes. Le cas échéant, consommez le mélange sans tarder. Un comprimé à 2,5 mg ou à 10 mg écrasé peut être pris avec des aliments ou sans aliments. Mangez immédiatement après avoir pris un comprimé écrasé à 15 mg ou à 20 mg. Le professionnel de la santé pourrait aussi utiliser un tube pour vous administrer ou administrer à votre enfant le comprimé XARELTO écrasé.
- **Il n'est pas souhaitable** d'écraser un comprimé XARELTO à 2,5 mg et un comprimé d'acide acétylsalicylique (AAS, ou ASPIRIN) et de les mélanger ensemble à de la compote de pommes.
- **Ne cessez pas** de prendre XARELTO ou de le donner à votre enfant sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé.
- **Si vous ou votre enfant recrachez le médicament ou vomissez...**
  - moins de 30 minutes après avoir pris XARELTO, prenez ou administrez une autre dose.
  - plus de 30 minutes après avoir pris XARELTO, ne prenez ou n'administrez pas une autre dose. Le cas échéant, prenez ou administrez la dose suivante de XARELTO à l'heure habituelle.

  Communiquez avec le professionnel de la santé si vous ou votre enfant recrachez ou vomissez la dose à maintes reprises.

Dose habituelle

- **Prévention de la formation de caillots de sang après une chirurgie majeure de la hanche ou du genou**

  Dose habituelle chez l'adulte : Prenez un comprimé à 10 mg une fois par jour avec des aliments ou sans aliments.

  Prenez le premier comprimé de 6 à 10 heures après la chirurgie. Prenez ensuite un comprimé chaque jour jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise de cesser de le faire.

  Si vous avez subi une chirurgie majeure de la hanche, vous prendrez en général XARELTO pendant 35 jours.

  Si vous avez subi une chirurgie majeure du genou, vous prendrez en général XARELTO pendant 14 jours.

- **Traitement et prévention des caillots de sang dans les veines des jambes ou des bras ou dans les vaisseaux sanguins des poumons**

  Adultes :
  - **Jours 1 à 21** : Prenez un comprimé à 15 mg DEUX FOIS par jour (le matin et le soir) avec des aliments.
  - **À partir du jour 22** : Prenez un comprimé à 20 mg UNE FOIS par jour.

  Après au moins 6 mois de traitement, votre professionnel de la santé pourrait décider de vous prescrire un comprimé à 20 mg une fois par jour ou un comprimé à 10 mg une fois par jour.

  Le comprimé à 10 mg peut être pris avec des aliments ou sans aliments.

  Comme le traitement est de longue durée, vous devez continuer de prendre XARELTO jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter.

Enfants : Les enfants peuvent prendre XARELTO sous forme de comprimés ou de granules pour suspension buvable. Le professionnel de la santé de votre enfant déterminera quelle dose et quelle préparation de XARELTO conviennent chez votre enfant en fonction de son poids.

Administrez toujours XARELTO à votre enfant en vous conformant exactement aux directives du professionnel de la santé. En cas de doute, adressez-vous au professionnel de la santé de votre enfant.

Il est important de respecter le calendrier des consultations de votre enfant avec son professionnel de la santé, car la dose de XARELTO doit être modifiée si son poids change. Le professionnel de la santé de votre enfant pourrait aussi prescrire les granules pour suspension buvable si votre enfant est incapable d'avaler les comprimés.

- **Prévention des caillots de sang dans les vaisseaux du cerveau (accident vasculaire cérébral) et d'autres régions du corps si vous présentez une fibrillation auriculaire**

  Dose habituelle chez l'adulte : Prenez un comprimé à 20 mg une fois par jour.

  Si vos reins fonctionnent mal, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire un comprimé à 15 mg une fois par jour avec des aliments.

  Comme le traitement est de longue durée, vous devez continuer de prendre XARELTO jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter.

  La dose quotidienne maximale recommandée est de 20 mg.

- **Prévention de l'accident vasculaire cérébral, de la crise cardiaque, de la douleur intense dans les jambes ou les bras ou de la mort si vous présentez une coronaropathie et/ou une maladie artérielle périphérique**

  Dose habituelle chez l'adulte : Prenez un comprimé à 2,5 mg deux fois par jour avec des aliments ou sans aliments. Prenez toujours XARELTO vers la même heure chaque jour (par exemple un comprimé matin et soir).

  Prenez aussi un comprimé contenant 75 à 100 mg d'acide acétylsalicylique (AAS, ASPIRIN) une fois par jour. Prenez le comprimé d'AAS en même temps qu'un de vos comprimés XARELTO.

  Comme le traitement est de longue durée, vous devez continuer de le prendre jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter.

Surdose

La prise d'une trop forte dose de XARELTO peut causer des saignements excessifs.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de XARELTO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

- Prise du comprimé XARELTO à 2,5 mg **deux fois** par jour : Si vous avez oublié de prendre une dose, sautez cette dose et prenez la suivante à l'heure habituelle.
- Prise du comprimé XARELTO à 15 mg **deux fois** par jour : Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. En cas d'oubli, vous pouvez prendre deux

comprimés à 15 mg en même temps pour obtenir un total de deux comprimés (30 mg) au cours d'une même journée. Ne prenez pas plus de deux comprimés à 15 mg par jour. Le lendemain, prenez XARELTO comme d'habitude.

- Prise **une fois** par jour du comprimé XARELTO à 10, 15 ou 20 mg : Si vous avez oublié de prendre une dose ou d'administrer une dose à votre enfant, faites-le dès que vous vous en rendez compte le même jour. Si c'est impossible, vous ou votre enfant devez sauter la dose omise et prendre la suivante le lendemain comme d'habitude. Si vous avez oublié de prendre une dose ou d'administrer une dose à votre enfant, ne compensez pas en doublant la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XARELTO?

Lorsque vous prenez ou recevez XARELTO, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme XARELTO agit sur la coagulation, la plupart des effets secondaires sont associés à des signes d'ecchymose ou de saignement. Les saignements ne sont pas toujours manifestes (p. ex. enflure inexpliquée).

Les patients traités par XARELTO peuvent aussi présenter les effets secondaires suivants :

Nausées, vomissements, mal d'estomac, constipation, diarrhée, indigestion et perte générale de force et d'énergie.

Les effets secondaires observés chez les enfants traités par XARELTO ont en général été du même type que ceux observés chez les adultes et la plupart du temps légers ou modérés.

Voici les effets secondaires observés plus souvent chez les enfants :

Très fréquents : maux de tête, fièvre, saignement de nez, vomissements

Fréquents : battements de cœur rapides, augmentation possible du taux sanguin de bilirubine, faible nombre de plaquettes (cellules qui contribuent à la coagulation sanguine), règles abondantes chez les filles

Peu fréquents : augmentation possible du taux sanguin d'une sous-catégorie de bilirubine (bilirubine directe)

XARELTO peut causer des anomalies des résultats des analyses sanguines. Le professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines avant que vous ou votre enfant commenciez à prendre XARELTO et régulièrement pendant le traitement. Il vous dira si les résultats des analyses sont anormaux et si vous ou votre enfant devez recevoir un traitement pour corriger ces effets secondaires.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENT			
Anémie (réduction du nombre de globules rouges) : pâleur, faiblesse, fatigue, étourdissements, maux de tête, essoufflements, battements de cœur anormalement rapides ou douleur à la poitrine		✓	
Saignement des hémorroïdes	✓		
Saignement d'une plaie opératoire ou d'une blessure ou lié à un acte médical		✓	
Saignement des gencives durant plus de 5 minutes quand vous vous brossez les dents		✓	
Saignement des yeux	✓		
Saignement sous la peau	✓		
Sang dans l'urine (urine rougeâtre ou rosée)		✓	
Fièvre		✓	
Saignement gastro-intestinal (saignement à un point quelconque du tube digestif entre la bouche et l'anus) : sang dans les vomissures, selles goudronneuses noires, sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, pression sanguine faible, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements		✓	
Saignement génital chez une femme ménopausée		✓	
Hypotension (pression sanguine faible) : étourdissements, évanouissements, vertiges, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (pouvant se produire au moment de se lever d'une position assise ou couchée)		✓	
Saignements menstruels accrus ou plus fréquents	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Démangeaisons ou éruption cutanée		✓	
Enflure localisée		✓	
Saignement de nez durant plus de 5 minutes		✓	
Douleur ou enflure des membres		✓	
Crise d'épilepsie (convulsions) signalée chez les enfants : perte de conscience avec tremblements irrépressibles			✓
Tachycardie (battements de cœur anormalement rapides)		✓	
Bleus inattendus		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réduction du débit urinaire	✓		
Hémarthrose (saignement dans une articulation) : douleur articulaire, gonflement articulaire		✓	
Hémoptysie : crachement de sang		✓	
Hémorragie intracérébrale (saignement dans le cerveau) : mal de tête soudain et intense, confusion, nausées et vomissements, convulsions, perte de conscience			✓
Suintement d'une plaie opératoire		✓	
Crise d'épilepsie (convulsions) signalée chez les adultes : perte de conscience avec tremblements irrépressibles			✓
Syncope (évanouissement) : perte temporaire de conscience en raison d'une chute soudaine de la pression sanguine		✓	
RARE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression sanguine, mal de cœur et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles claires, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Agranulocytose (réduction du nombre de globules blancs) : infections fréquentes avec fièvre, frissons et mal de gorge		✓	
Néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants (grave lésion aux reins provoquée par les anticoagulants) : sang dans les reins, et parfois dans les urines, entraînant l'incapacité des reins à fonctionner normalement		✓	
Syndrome des loges : augmentation de la pression dans les jambes ou les bras après un saignement, avec douleur, enflure, engourdissement ou paralysie		✓	
Pneumonie à éosinophiles (accumulation d'un type de globules blancs provoquant une inflammation dans les poumons) : essoufflement, toux, respiration sifflante, douleurs à la poitrine, fièvre et perte de poids involontaire		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (éruption cutanée sévère) : rougeur, cloques et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles et de gonflement des glandes			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez les comprimés XARELTO à température ambiante (15 à 30 °C).
- Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas XARELTO après la date de péremption qui figure sur le flacon et chaque alvéole de la plaquette après « EXP». Cette date désigne le dernier jour du mois.
- Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à un pharmacien comment jeter les médicaments que vous ne prenez plus. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir plus sur XARELTO

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), et le site Web du fabricant (http://www.bayer.ca), ou peut être obtenu en communiquant avec le Service de l'information médicale de Bayer au 1-800-265-7382 ou à canada.medinfo@bayer.com.

Rédaction du dépliant :

Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
Canada

Dernière révision : 27 mars 2024

© 2024, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrXARELTO®

granules de rivaroxaban pour suspension buvable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **XARELTO** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **XARELTO** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on XARELTO?

XARELTO (granules pour suspension buvable à 1 mg/mL) est utilisé pour le traitement et la prévention des caillots de sang dans les veines des bras ou des jambes ou dans les vaisseaux sanguins des poumons chez :

- les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons, les tout-petits, les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

XARELTO sera prescrit à votre enfant une fois qu'il aura terminé un traitement d'au moins 5 jours par un anticoagulant (médicament qui éclaircit le sang) injectable.

Comment XARELTO agit-il?

XARELTO fait partie d'un groupe de médicaments appelé anticoagulant (médicament qui éclaircit le sang). Il contribue à prévenir la formation de caillots de sang en inhibant directement l'activité d'un facteur de coagulation appelé facteur Xa.

Quels sont les ingrédients de XARELTO?

Ingrédient médicinal : rivaroxaban

Ingrédients non médicinaux : acide citrique (anhydre), arôme sucré et crémeux (composé de substances aromatisantes, de gomme arabique [gomme d'acacia, E414], de maltodextrine [de maïs] et de propylèneglycol [E1520]), benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, gomme de xanthane, hypromellose 5cP, mannitol et sucralose

XARELTO se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

- Granules pour suspension buvable : 1 mg/mL
- Comprimés : 2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

N'utilisez pas XARELTO dans les cas suivants :

Votre enfant :

- est allergique au rivaroxaban ou à tout autre ingrédient de XARELTO.
- présente un saignement actif, surtout s'il est excessif.
- présente des lésions ou des troubles qui pourraient augmenter le risque de saignement, notamment :
  - saignement actif ou récent dans le cerveau
  - saignement actif ou récent dans l'estomac ou l'intestin

- difficulté à cesser de saigner (trouble de la coagulation).

- prend des médicaments utilisés pour le traitement du VIH/SIDA, comme le cobicistat ou le ritonavir.
- prend des médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le posaconazole.
- prend de la dronédarone, médicament utilisé pour maîtriser une anomalie du rythme cardiaque appelée fibrillation auriculaire.
- prend d'autres médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement des caillots de sang, notamment :
  - la warfarine, le dabigatran, l'apixaban, l'édoxaban et l'héparine
  - l'héparine de faible poids moléculaire (HFPM), telle que l'énoxaparine et la daltéparine
  - les dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux.
- présente une maladie sévère du foie, car le risque de saignement pourrait être accru.
- est ou croit être enceinte ou prévoit concevoir.
- allaite.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser XARELTO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si le risque de saignement est élevé chez votre enfant, notamment :
  - s'il souffre de graves problèmes du rein ou si sa fonction rénale est réduite.
  - s'il prend des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), médicaments utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation, comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
  - s'il prend l'acide acétylsalicylique (AAS, ou ASPIRIN) ou d'autres médicaments utilisés pour prévenir l'accident vasculaire cérébral ou la crise cardiaque, comme le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor.
  - s'il prend des médicaments utilisés pour le traitement de la dépression ou d'autres troubles psychologiques.
  - si ses taux de plaquettes dans le sang sont faibles ou si ses plaquettes fonctionnent mal.
  - si sa pression sanguine est très élevée et n'est pas maîtrisée par un traitement médical.
  - s'il a ou a déjà eu un ulcère de l'estomac ou de l'intestin.
  - s'il présente un trouble des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie).
  - s'il a des problèmes des vaisseaux sanguins du cerveau ou de la colonne vertébrale.
  - s'il a subi une chirurgie du cerveau, de la colonne vertébrale ou de l'œil.
  - s'il souffre de bronchiectasie, maladie chronique qui endommage, élargit et épaissit les tubes bronchiques des poumons.
  - s'il a des antécédents de saignement dans les poumons.
  - s'il souffre de cancer, si son cancer a récidivé ou s'il a reçu un traitement contre le cancer dans les 6 derniers mois.
  - s'il a des problèmes du foie.

- s'il doit subir une chirurgie quelconque, y compris une chirurgie qui prévoit la mise en place d'un cathéter ou une injection dans la colonne vertébrale (p. ex. pour l'anesthésie épidurale ou rachidienne ou le soulagement de la douleur).

- si ses valvules cardiaques sont endommagées ou s'il souffre d'une maladie des valvules cardiaques.
- s'il a une prothèse valvulaire cardiaque.
- s'il souffre du syndrome des antiphospholipides, aussi appelé syndrome de Hughes, trouble du système immunitaire qui accroît le risque de caillots de sang.
- s'il est porteur d'une endoprothèse, petit ressort métallique inséré dans un vaisseau sanguin pour le garder ouvert et permettre au sang de circuler.
- s'il a déjà fait un accident vasculaire cérébral, avec ou sans saignement dans le cerveau
- s'il prend de la rifampicine, médicament utilisé pour le traitement d'infections bactériennes, dont la tuberculose.
- s'il prend des médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les convulsions, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital.

Autres mises en garde

Ne cessez pas de donner XARELTO à votre enfant sans d'abord en parler à son professionnel de la santé. Si vous cessez de donner XARELTO à votre enfant, des caillots de sang pourraient se former et causer un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque ou d'autres graves complications qui pourraient entraîner une invalidité grave, voire la mort.

Risque de saignement : Comme d'autres anticoagulants, XARELTO peut accroître le risque de saignements dans toutes les parties du corps, y compris les organes internes. Ces saignements peuvent être graves et même menacer la vie. Si votre enfant présente des saignements ou des ecchymoses (bleus) inhabituels, adressez-vous **sans tarder** à son professionnel de la santé. Des exemples de saignement sont donnés dans le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre**, ci-dessous.

Caillots de sang rachidiens ou épiduraux (hématomes) : Chez une personne qui prend XARELTO, l'injection d'un médicament dans la région rachidienne ou épidurale ou une ponction rachidienne est associée à un risque de caillot de sang rachidien ou épidural pouvant causer une perte prolongée ou permanente de la capacité de bouger (paralysie). Le risque de caillot de sang rachidien ou épidural est plus élevé chez votre enfant :

- si un petit tube appelé cathéter épidural a été mis en place dans son dos pour permettre l'administration de certains médicaments.
- s'il prend un AINS ou un médicament utilisé pour prévenir la coagulation sanguine.
- s'il a des antécédents de ponctions épidurales ou rachidiennes difficiles ou répétées.
- s'il a des antécédents de problèmes ou de chirurgie de la colonne vertébrale.

Si votre enfant prend XARELTO et subit une anesthésie ou une ponction rachidienne, son professionnel de la santé le surveillera de près pour détecter les symptômes de caillots de sang rachidiens ou épiduraux.

Informez **sans tarder** le professionnel de la santé de votre enfant si celui-ci présente les symptômes ci-dessous à la suite d'une intervention épidurale ou rachidienne :

- des maux de dos
- des picotements
- un engourdissement
- une faiblesse musculaire (surtout des jambes et des pieds)
- ou une perte de la maîtrise des intestins ou de la vessie (incontinence).

Chirurgie

- Si votre enfant doit subir une chirurgie, y compris une chirurgie dentaire, pendant le traitement par XARELTO, dites-le à son professionnel de la santé. XARELTO accroît le risque de saignement chez les personnes qui subissent une chirurgie. Un tel saignement peut menacer la vie.
- Le professionnel de la santé de votre enfant pourrait vous demander de cesser de donner XARELTO à votre enfant avant la chirurgie et de reprendre le traitement par XARELTO après la chirurgie. Il est important que votre enfant prenne XARELTO avant et après la chirurgie exactement aux moments prescrits par son professionnel de la santé.

Néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants

Certains cas ont été signalés chez des patients traités par XARELTO. Il s'agit d'un type grave de lésion (dommage) rénale provoquée par les anticoagulants. La néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants entraîne des saignements dans les reins, avec présence possible de sang dans les urines. Les reins sont ensuite incapables de fonctionner normalement. Votre professionnel de la santé surveillera l'état de vos reins pendant le traitement par XARELTO. Si vous présentez des symptômes de néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants pendant votre traitement, dites-le **immédiatement** à votre professionnel de la santé.

Benzoate de sodium : La suspension buvable obtenue avec les granules XARELTO contient 1,8 mg de benzoate de sodium par millilitre. Le benzoate de sodium peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (de jusqu'à 4 semaines).

Enfants et adolescents

- Chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, XARELTO doit être utilisé **uniquement** pour le traitement et la prévention des caillots de sang dans les veines des jambes ou des bras ou dans les vaisseaux sanguins des poumons.
- XARELTO **ne doit pas** être donné aux enfants de moins de 6 mois qui :
  - sont nés après moins de 37 semaines de gestation
  - pèsent moins de 2,6 kg ou
  - ont été nourris au sein ou à la préparation pour nourrissons pendant moins de 10 jours,

  parce que la dose de XARELTO ne peut être déterminée de façon fiable chez eux.

Grossesse

- XARELTO **ne doit pas** être utilisé pendant la grossesse. La prise de XARELTO pendant la grossesse peut nuire à l'enfant à naître.
- Le professionnel de la santé de votre enfant pourrait demander à celui-ci (selon son âge) d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement par XARELTO.
- Si votre enfant tombe enceinte pendant le traitement par XARELTO, communiquez avec son professionnel de la santé **dès que possible**.

Allaitement : XARELTO **ne doit pas** être utilisé pendant l'allaitement, car il peut passer dans le lait maternel et nuire au nourrisson. XARELTO ne sera prescrit à votre enfant qu'une fois que celui-ci aura cessé d'allaiter.

Examens de santé et analyses : Le professionnel de la santé de votre enfant pourrait :

- évaluer le risque de saignement chez votre enfant avant d'instaurer le traitement par XARELTO et régulièrement pendant le traitement, y compris en effectuant des analyses sanguines pour déterminer le nombre de globules rouges dans le sang et en surveillant la pression sanguine.
- faire des analyses sanguines avant que votre enfant commence à prendre XARELTO et pendant le traitement pour confirmer que ses reins fonctionnent bien.

Selon les résultats des analyses, le professionnel de la santé de votre enfant pourrait mettre un terme au traitement par XARELTO chez celui-ci.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que votre enfant prend, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec XARELTO :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), médicaments utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation, comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib
- acide acétylsalicylique (AAS, ou ASPIRIN), médicament utilisé pour soulager la fièvre et la douleur
- médicaments utilisés pour prévenir l'accident vasculaire cérébral ou la crise cardiaque, comme le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor
- médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement des caillots de sang, notamment :
  - la warfarine, le dabigatran, l'apixaban, l'édoxaban et l'héparine
  - l'héparine de faible poids moléculaire (HFPM), telle que l'énoxaparine et la daltéparine
  - les dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux
- médicaments utilisés pour le traitement du VIH/SIDA, comme le cobicistat ou le ritonavir
- médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le posaconazole
- dronédarone, médicament utilisé pour maîtriser une anomalie du rythme cardiaque appelée fibrillation auriculaire
- médicaments utilisés pour le traitement des infections bactériennes, comme la clarithromycine et la rifampicine
- médicaments utilisés pour maîtriser l'épilepsie ou les convulsions, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital
- médicaments utilisés pour le traitement de la dépression et d'autres troubles psychologiques, comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)
- millepertuis commun (aussi appelé *Hypericum perforatum*), produit à base d'herbes médicinales utilisé pour traiter la dépression.

Comment utiliser XARELTO?

- Les granules pour suspension buvable blancs sont présentés dans un flacon de verre. Les formats sont les suivants :

  Enfants pesant moins de 4 kg
  - Une boîte contenant un flacon renfermant 2,625 g de granules; après la reconstitution, le flacon contient 51,7 mg de rivaroxaban
  - Deux seringues orales bleues de 1 mL munies d'un adaptateur
  - Une seringue de 50 mL

  Enfants pesant plus de 4 kg
  - Une boîte contenant un flacon renfermant 5,25 g de granules; après la reconstitution, le flacon contient 103,4 mg de rivaroxaban
  - Deux seringues orales bleues de 5 mL munies d'un adaptateur
  - Deux seringues orales bleues de 10 mL munies d'un adaptateur
  - Une seringue de 100 mL
- Pour préparer la suspension buvable, suivez les directives qui figurent dans le **mode d'emploi** qui accompagne le médicament. Vous devez lire et comprendre ces directives avant de préparer et d'administrer la suspension buvable XARELTO.
- Administrez toujours la suspension buvable XARELTO à votre enfant en vous conformant exactement aux directives de son professionnel de la santé. Si le professionnel de la santé vous a dit d'administrer XARELTO...
  - une fois par jour, espacez les doses d'environ 24 heures.
  - deux fois par jour, espacez les doses d'environ 12 heures.
  - trois fois par jour, espacez les doses d'environ 8 heures.

  Essayez de toujours administrer XARELTO à la même heure pour vous aider à ne pas oublier de le faire.
- Administrez la suspension buvable XARELTO au moment de nourrir votre enfant ou avec des aliments. La dose de XARELTO doit être administrée avec une portion typique de liquide, dont celle du liquide avec lequel vous nourrissez votre enfant.
- **Ne cessez pas** de donner XARELTO à votre enfant sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé.
- **Si votre enfant recrache le médicament ou vomit...**
  - moins de 30 minutes après avoir pris XARELTO, administrez une autre dose
  - plus de 30 minutes après avoir pris XARELTO, n'administrez pas une autre dose. Le cas échéant, administrez la dose suivante de XARELTO à l'heure habituelle.

  Si votre enfant recrache ou vomit la dose à maintes reprises, communiquez avec son professionnel de la santé.

Dose habituelle

- Les enfants peuvent prendre XARELTO sous forme de granules pour suspension buvable ou de comprimés. Le professionnel de la santé de votre enfant déterminera quelle dose et quelle préparation de XARELTO conviennent chez votre enfant en fonction de son poids. Il pourrait

aussi prescrire les comprimés plutôt que les granules pour suspension buvable si votre enfant est capable de les avaler.

- Administrez toujours XARELTO à votre enfant en vous conformant exactement aux directives du professionnel de la santé. En cas de doute, adressez-vous au professionnel de la santé de votre enfant.
- La dose et la fréquence d'administration de XARELTO doivent avoir été écrites dans l'espace prévu à cet effet sur la boîte. Si ce n'est pas le cas, demandez au professionnel de la santé de votre enfant de vous les donner.
- Il est important de respecter le calendrier des consultations de votre enfant avec son professionnel de la santé, car la dose de XARELTO doit être modifiée si son poids change (voir le tableau posologique ci-dessous).

  Il faut surveiller le poids de votre enfant, et le médecin doit modifier la dose au besoin, surtout quand un enfant pèse moins de 12 kg. On s'assure ainsi d'administrer la bonne dose de XARELTO.

  Il est important que la dose de XARELTO soit modifiée par le professionnel de la santé seulement et jamais par vous.

Poids corporel [kg]	Dose unique [mL]	N^{bre} de prises par jour	Dose quotidienne totale (mg) (1 mL = 1 mg)	Volume de la seringue orale bleue
2,6 à moins de 3	0,8	3 fois	2,4	1 mL
3 à moins de 4	0,9	3 fois	2,7	1 mL
4 à moins de 5	1,4	3 fois	4,2	5 mL
5 à moins de 6	1,6	3 fois	4,8	5 mL
6 à moins de 7	1,6	3 fois	4,8	5 mL
7 à moins de 8	1,8	3 fois	5,4	5 mL
8 à moins de 9	2,4	3 fois	7,2	5 mL
9 à moins de 10	2,8	3 fois	8,4	5 mL
10 à moins de 12	3,0	3 fois	9,0	5 mL
12 à moins de 30	5,0	2 fois	10,0	5 mL ou 10 mL
30 à moins de 50	15,0	dose unique	15,0	10 mL
50 ou plus	20,0	dose unique	20,0	10 mL

Surdose

La prise d'une trop forte dose de XARELTO peut causer des saignements excessifs.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de XARELTO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

- Prise **une fois** par jour des granules XARELTO pour suspension buvable : Si vous avez oublié d'administrer une dose à votre enfant, faites-le dès que vous vous en rendez compte le même jour. Si c'est impossible, votre enfant doit sauter la dose omise et prendre la suivante le

lendemain comme d'habitude. Si vous avez oublié d'administrer une dose à votre enfant, ne compensez pas en doublant la dose.

- Prise **deux fois** par jour des granules XARELTO pour suspension buvable : En cas d'oubli d'une dose, administrez la dose du matin oubliée dès que vous vous en rendez compte. Vous pouvez administrer la dose oubliée avec la dose du soir. Une dose du soir oubliée ne peut être administrée que le même jour. Le lendemain, administrez XARELTO à votre enfant comme d'habitude.
- Prise **trois fois** par jour des granules XARELTO pour suspension buvable : En cas d'oubli d'une dose, ne compensez pas pour la dose oubliée. Administrez la dose suivante prévue (une dose toutes les 8 heures). Le lendemain, administrez XARELTO à votre enfant comme d'habitude.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XARELTO?

Lorsque votre enfant prend XARELTO, il pourrait présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec son professionnel de la santé.

Comme XARELTO agit sur la coagulation, la plupart des effets secondaires sont associés à des signes d'ecchymose ou de saignement. Les saignements ne sont pas toujours manifestes (p. ex. enflure inexpliquée).

Les patients traités par XARELTO peuvent aussi présenter les effets secondaires suivants :

Nausées, vomissements, mal d'estomac, constipation, diarrhée, indigestion et perte générale de force et d'énergie.

Les effets secondaires observés chez les enfants traités par XARELTO ont en général été du même type que ceux observés chez les adultes et la plupart du temps légers ou modérés.

Voici les effets secondaires observés plus souvent chez les enfants :

Très fréquents : maux de tête, fièvre, saignement de nez, vomissements

Fréquents : battements de cœur rapides, augmentation possible du taux sanguin de bilirubine, faible nombre de plaquettes (cellules qui contribuent à la coagulation sanguine), règles abondantes chez les filles

Peu fréquents : augmentation possible du taux sanguin d'une sous-catégorie de bilirubine (bilirubine directe)

XARELTO peut causer des anomalies des résultats des analyses sanguines. Le professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines avant que votre enfant commence à prendre XARELTO et régulièrement pendant le traitement. Il vous dira si les résultats des analyses sont anormaux et si votre enfant doit recevoir un traitement pour corriger ces effets secondaires.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENT			
Anémie (réduction du nombre de globules rouges) : pâleur, faiblesse, fatigue, étourdissements, maux de tête, essoufflements, battements de cœur anormalement rapides ou douleur à la poitrine		✓	
Saignement des hémorroïdes	✓		
Saignement d'une plaie opératoire ou d'une blessure ou lié à un acte médical		✓	
Saignement des gencives durant plus de 5 minutes quand vous vous brossez les dents		✓	
Saignement des yeux	✓		
Saignement sous la peau	✓		
Sang dans l'urine (urine rougeâtre ou rosée)		✓	
Fièvre		✓	
Saignement gastro-intestinal (saignement à un point quelconque du tube digestif entre la bouche et l'anus) : sang dans les vomissures, selles goudronneuses noires, sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, pression sanguine faible, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements		✓	
Saignement génital chez une femme ménopausée		✓	
Hypotension (pression sanguine faible) : étourdissements, évanouissements, vertiges, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (pouvant se produire au moment de se lever d'une position assise ou couchée)		✓	
Saignements menstruels accrus ou plus fréquents	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Démangeaisons ou éruption cutanée		✓	
Enflure localisée		✓	
Saignement de nez durant plus de 5 minutes		✓	
Douleur ou enflure des membres		✓	
Crise d'épilepsie (convulsions) : perte de conscience avec tremblements irrépressibles			✓
Tachycardie (battements de cœur anormalement rapides)		✓	
Bleus inattendus		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réduction du débit urinaire	✓		
Hémarthrose (saignement dans une articulation) : douleur articulaire, gonflement articulaire		✓	
Hémoptysie : crachement de sang		✓	
Hémorragie intracérébrale (saignement dans le cerveau) : mal de tête soudain et intense, confusion, nausées et vomissements, convulsions, perte de conscience			✓
Suintement d'une plaie opératoire		✓	
Syncope (évanouissement) : perte temporaire de conscience en raison d'une chute soudaine de la pression sanguine		✓	
RARE			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression sanguine, mal de cœur et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
des yeux, urine foncée, selles claires, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Agranulocytose (réduction du nombre de globules blancs) : infections fréquentes avec fièvre, frissons et mal de gorge		✓	
Néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants (grave lésion aux reins provoquée par les anticoagulants) : sang dans les reins, et parfois dans les urines, entraînant l'incapacité des reins à fonctionner normalement		✓	
Syndrome des loges : augmentation de la pression dans les jambes ou les bras après un saignement, avec douleur, enflure, engourdissement ou paralysie		✓	
Pneumonie à éosinophiles (accumulation d'un type de globules blancs provoquant une inflammation dans les poumons) : essoufflement, toux, respiration sifflante, douleurs à la poitrine, fièvre et perte de poids involontaire		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (éruption cutanée sévère) : rougeur, cloques et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles et de gonflement des glandes			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez les granules pour suspension buvable XARELTO à température ambiante (15 à 30 °C).
- Une fois préparée, la suspension buvable reconstituée peut être utilisée pendant 14 jours. Conservez la suspension à température ambiante (entre 15 et 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne congelez pas la suspension. Si la suspension a été réfrigérée, laissez-la revenir à température ambiante avant de l'administrer. Toutes les directives de préparation et d'administration de la suspension buvable figurent dans le mode d'emploi.
- Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas XARELTO après la date de péremption qui figure sur le flacon après « EXP ». Cette date désigne le dernier jour du mois.
- Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à un pharmacien comment jeter les médicaments que vous ne prenez plus. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir plus sur XARELTO

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), et le site Web du fabricant (http://www.bayer.ca), ou peut être obtenu en communiquant avec le Service de l'information médicale de Bayer au 1-800-265-7382 ou à canada.medinfo@bayer.com.

Rédaction du dépliant :

Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
Canada

Dernière révision : 27 mars 2024

© 2024, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc