1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 1 mg/mL granulés pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les granulés contiennent 19,7 mg de rivaroxaban par gramme.
Chaque flacon contient 51,7 mg de rivaroxaban ou 103,4 mg de rivaroxaban.
Après reconstitution, la suspension buvable contient 1 mg de rivaroxaban par mL.

Excipient à effet notoire
Chaque mL de suspension buvable reconstituée contient 1,8 mg de benzoate de sodium (E 211), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable
Granulés blancs

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et prévention des récidives sous forme d'ETEV, chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons et les jeunes enfants, les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La dose et la fréquence d'administration sont déterminées en fonction du poids corporel (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Dose recommandée pour l'utilisation de Xarelto chez les patients pédiatriques, depuis les nouveau-nés nés à terme (après au moins 10 jours d'alimentation orale et pesant au moins 2,6 kg) jusqu'aux enfants âgés de moins de 18 ans

Poids corporel [kg]		Schéma Dose de rivaroxaban			Dose quotidienne totale	Seringue bleue adaptée
		(1 mg de rivaroxaban correspond à 1 mL de suspension)				
Min	Max	1 fois par jour	2 fois par jour	3 fois par jour		
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
30	< 50	15 mg			15 mg	10 mL
≥ 50		20 mg			20 mg	10 mL

Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose régulièrement réévaluée, en particulier chez les enfants pesant moins de 12 kg, afin de s'assurer du maintien de la dose thérapeutique. Les ajustements de dose doivent être faits uniquement sur la base de changements du poids corporel.

Fréquence d'administration :

- *Pour un schéma à une prise par jour*

Les doses doivent être prises en respectant un intervalle de 24 heures environ.

- *Pour un schéma à deux prises par jour*

Les doses doivent être prises en respectant un intervalle de 12 heures environ.

- *Pour un schéma à trois prises par jour*

Les doses doivent être prises en respectant un intervalle de 8 heures environ.

Pour les patients dont le poids corporel est compris entre au moins 2,6 kg et moins de 30 kg, seule la suspension buvable doit être utilisée. Il ne faut pas diviser les comprimés de Xarelto ou utiliser les comprimés Xarelto de plus faible dose dans le but de les administrer à des enfants pesant moins de 30 kg.
Pour les patients pesant au moins 30 kg, la suspension buvable ou les comprimés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto peuvent être administrés une fois par jour.

La suspension buvable de Xarelto est fournie avec des seringues bleues (seringue pour administration orale) de 1 mL, 5 mL ou 10 mL munies d'un adaptateur. Pour s'assurer de délivrer la dose exacte, il est recommandé d'utiliser les seringues bleues comme suit (voir tableau 1):

- La seringue bleue de 1 mL (avec graduations de 0,1 mL) pour les patients pesant moins de 4 kg
- La seringue bleue de 5 mL (avec graduations de 0,2 mL) pour les patients pesant de 4 kg à moins de 30 kg
- La seringue bleue de 10 mL (avec graduations de 0,5 mL) pour les patients pesant 12 kg ou plus

Pour les patients pesant de 12 kg à moins de 30 kg, les seringues bleues de 5 mL ou 10 mL peuvent être utilisées. Il est recommandé aux

professionnels de santé de conseiller son patient ou aidant sur le choix de la seringue bleue à utiliser pour s'assurer de l'administration du bon volume.
Un livret d'instructions d'utilisation est fourni avec le médicament.

Instauration du traitement

- *Patients pédiatriques, nouveau-nés nés à terme jusqu'à moins de 6 mois*

Le traitement des patients pédiatriques, nouveau-nés nés à terme jusqu'à moins de 6 mois, nés après au moins 37 semaines de gestation, pesant au moins 2,6 kg et ayant reçu au moins 10 jours d'alimentation orale, doit être instauré après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale (voir rubriques 4.4 et 5.1). La suspension buvable de Xarelto est dosée en fonction du poids corporel (voir Tableau 1).

- *Patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 18 ans*

Le traitement des patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 18 ans doit être instauré après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale (voir rubrique 5.1). Xarelto est dosé en fonction du poids corporel (voir Tableau 1).

Durée du traitement

- *Tous les enfants, à l'exception de ceux âgés de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter*

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

- *Enfants âgés de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter*

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 1 mois. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 3 mois si cela s'avère cliniquement nécessaire. Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement au-delà de 1 mois doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récidive de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.

Oubli d'une dose

- *Schéma à une prise par jour*

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

- *Schéma à deux prises par jour*

Si le médicament est pris deux fois par jour, et que le patient oublie la dose du matin, il doit prendre la dose oubliée immédiatement après s'en être rendu compte et celle-ci peut être prise au même moment que la dose du soir. Si c'est la dose du soir qui est oubliée, elle ne peut être prise que ce soir-là. Le patient ne doit pas prendre deux doses le lendemain matin.

- *Schéma à trois prises par jour*

Si le médicament est pris trois fois par jour, à des intervalles d'environ 8 heures, le patient doit simplement prendre la dose suivante telle que prévue, sans compensation de la dose oubliée.

Le jour suivant, l'enfant doit continuer son schéma quotidien habituel à une, deux ou trois prises.

Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto
Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle la prochaine administration du médicament parentéral aurait été prévue (HBPM, par ex.) ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.).

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

Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto
Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est ≤ 2,5.
Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5).

Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)
Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR.
Les enfants qui passent de Xarelto à un AVK ont besoin de poursuivre Xarelto pendant 48 heures après la première dose d'AVK. Après 2 jours d'administration concomitante, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante prévue de Xarelto. Il est conseillé de poursuivre l'administration conjointe de Xarelto et d'AVK jusqu'à ce que la valeur de l'INR soit ≥ 2,0. Une fois que Xarelto a été arrêté, l'INR peut être mesuré de manière fiable 24 heures après la dernière dose (voir ci-dessus et rubrique 4.5).

<u>Populations particulières</u>
Insuffisance rénale

- Enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m^2) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire, selon les données disponibles pour les adultes et les données limitées disponibles chez les patients

pédiatriques (voir rubrique 5.2).

- Enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2) : Xarelto n'est pas recommandé car aucune donnée clinique n'est disponible (voir rubrique 4.4).
- Enfants âgés de moins de 1 an : la fonction rénale doit être déterminée uniquement au moyen de la créatinine sérique. Xarelto n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 1 an dont le taux de créatinine sérique se situe au-dessus du 97,5e percentile (voir Tableau 2), car aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Tableau 2 : Valeurs de référence concernant la créatinine sérique chez les enfants âgés de moins de 1 an (Boer *et al.*, 2010)

Âge	97,5e percentile de créatinine (µmol/L)	97,5e percentile de créatinine (mg/dL)
Jour 1	81	0,92
Jour 2	69	0,78
Jour 3	62	0,70
Jour 4	58	0,66
Jour 5	55	0,62
Jour 6	53	0,60
Jour 7	51	0,58
Semaine 2	46	0,52
Semaine 3	41	0,46
Semaine 4	37	0,42
Mois 2	33	0,37
Mois 3	30	0,34
Mois 4–6	30	0,34
Mois 7–9	30	0,34
Mois 10–12	32	0,36

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

Poids
Pour les enfants, la dose est déterminée en fonction du poids corporel (voir « Posologie » ci-dessus).

Sexe
Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies dans des indications autres que le traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et la prévention des récidives sous forme d'ETEV. Les données sont non disponibles ou insuffisantes dans d'autres indications (voir également rubrique 5.1). L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans dans des indications autres que le traitement des ETEV et la prévention des récidives sous forme d'ETEV.

Mode d'administration
Xarelto est pour usage par voie orale.
La suspension buvable doit être prise au cours de l'alimentation ou au cours des repas (voir rubrique 5.2).

Pour des informations détaillées sur la préparation et l'administration de la suspension buvable, voir rubrique 6.6.
La suspension buvable peut être administrée au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde de gastrostomie (voir rubriques 5.2 et 6.6).

Chaque dose doit être immédiatement suivie par la prise d'une quantité de liquide type. Cette quantité de liquide type peut inclure le volume de liquide utilisé pour l'alimentation.
Dans le cas où le patient recrache immédiatement la dose ou s'il vomit dans les 30 minutes après avoir reçu la dose, une nouvelle dose doit être

administrée. Cependant, si le patient vomit plus de 30 minutes après la prise, on n'administrera pas de nouvelle dose et la dose suivante sera prise comme prévu.

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

4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

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

Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban, etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5).

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

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

L'administration du rivaroxaban ne peut être déterminée de manière fiable dans les populations de patients suivantes où elle n'a pas été étudiée. Elle n'est donc pas recommandée chez les enfants de moins de 6 mois qui :

- Sont nés à moins de 37 semaines de gestation, ou
- Pèsent moins de 2,6 kg, ou
- Ont reçu moins de 10 jours d'alimentation orale

Risque hémorragique
Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Xarelto doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Xarelto doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère (voir rubrique 4.9).

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

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

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

Il y a peu de données chez les enfants avec des thromboses des veines et des sinus cérébraux ayant une infection du SNC (voir rubrique 5.1). Le risque de saignement doit être évalué attentivement avant et pendant le traitement par le rivaroxaban.

Insuffisance rénale
Xarelto n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2) car aucune donnée clinique n'est disponible.

Xarelto n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 1 an présentant un taux de créatinine sérique supérieur au 97,5e percentile, car aucune donnée clinique n'est disponible.

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

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

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

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

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

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

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides
Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) incluant le rivaroxaban ne sont pas recommandés chez les patients présentant des antécédents de thrombose chez lesquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients positifs aux trois tests antiphospholipides (anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux plus élevés de récidives d'événements thrombotiques que ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

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

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction lombaire
La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban dans ces situations.
Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible. Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu et il convient d'évaluer ce délai par rapport à l'urgence d'une procédure diagnostique.
Aucune donnée n'est disponible concernant la synchronisation du placement ou retrait du cathéter neuraxial chez les enfants qui sont sous Xarelto. Dans ce cas, il convient d'arrêter le rivaroxaban et d'envisager une anticoagulation parentérale à courte durée d'action.

Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales
Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et doit reposer sur l'évaluation clinique du médecin.
Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.
Le traitement par Xarelto doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2).

Réactions cutanées

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

Informations concernant les excipients
Xarelto sous forme de granulés pour suspension buvable contient 1,8 mg de benzoate de sodium (E 211) par mL de suspension buvable. Le benzoate de sodium peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines). L'augmentation de la bilirubinémie suite à son déplacement grâce à l'albumine peut accroitre le risque d'ictère néonatal pouvant se transformer en ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

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

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

L'ampleur des interactions dans la population pédiatrique est inconnue. Les données d'interaction ci-dessous, recueillies chez des adultes, et les avertissements signalés à la rubrique 4.4 doivent être pris en compte pour la population pédiatrique.

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp
L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban; de même, l'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Ces associations peuvent entraîner un risque majoré de saignement. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.4).

Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban. L'interaction avec la clarithromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

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

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

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

Anticoagulants
Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.
Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

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

Warfarine
Le passage de la warfarine, un anti-vitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Néoplastine) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*) ont été additifs. Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.
Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la C_{min} du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minime par le rivaroxaban pendant cette période.
Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban.

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Allaitement
La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été établies chez les mères allaitantes. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Xarelto est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non prise de Xarelto.

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

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

Xarelto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des syncopes (fréquence : peu fréquent) et des sensations vertigineuses (fréquence : fréquent) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études pivots de phase III (voir Tableau 3).

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

Tableau 3 : Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III menées dans

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe	3 997	10 mg	39 jours
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives	6 790	Jours 1-21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETEV et prévention des récidives sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 mois
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine	31 mois
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	18 244	5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls	47 mois
	3 256**	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 mois

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

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

Tableau 4 : taux de survenue des saignements* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées dans la population adulte et pédiatrique

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6,8% des patients	5,9% des patients
Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe	12,6% des patients	2,1% des patients
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives	23% des patients	1,6% des patients
Traitement des ETEV et prévention des récidives des ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % des patients
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	28 pour 100 patient-années	2,5 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA	22 pour 100 patient-années	1,4 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	6,7 pour 100 patient-années	0,15 pour 100 patient-années**
	8,38 pour 100 patient-années#	0,74 pour 100 patient-années*** #

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

Tableau résumant les effets indésirables
Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto chez les patients adultes et pédiatriques sont résumées dans le Tableau 5 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit
très fréquent (≥ 1/10)
fréquent (≥ 1/100, <1/10)
peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
très rare (< 1/10 000)
fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 5 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études pédiatriques de phase II et deux études pédiatriques de phase III

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire)[A] Thrombopénie			
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique Oedème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	

Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)				
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie à éosinophiles	
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements[A]	Sécheresse buccale			
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation des γ-GT[A]	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités[A]	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion Néphropathie liée aux anticoagulants

Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Oedème localisé[A]		
Investigations				
	Élévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A]			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante[A]		Pseudoanévrisme vasculaire[C]		

A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)
B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives
C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques après un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)
* Une approche sélective prédéfinie du recueil des évènements indésirables a été utilisée dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable médicamenteux n'a été identifié à la suite de l'analyse de ces études.

Description de certains effets indésirables
En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge des saignements »). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.
Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.
Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ou une néphropathie liée aux anticoagulants ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

Population pédiatrique
Traitement des ETEV et prévention des récidives sous forme d'ETEV
L'évaluation de la sécurité chez les enfants et les adolescents repose sur les données de sécurité issues de deux études de phase II et d'une étude de phase III ouvertes, contrôlées par un comparateur actif, menées chez des patients pédiatriques âgés de 0 à moins de 18 ans. Les résultats obtenus quant à la sécurité étaient généralement similaires entre le rivaroxaban et le comparateur dans les différents groupes d'âge pédiatrique. Globalement, le profil de sécurité chez les 412 enfants et adolescents traités par rivaroxaban était semblable à celui observé dans la population adulte et cohérent entre les sous-groupes d'âges, bien que l'évaluation soit limitée par le faible nombre de patients.
Chez les patients pédiatriques, le mal de tête (très fréquent, 16,7 %), la fièvre (très fréquent, 11,7 %), l'épistaxis (très fréquent, 11,2 %), les vomissements (très fréquent, 10,7 %), la tachycardie (fréquent, 1,5 %), l'augmentation de la bilirubine (fréquent, 1,5 %) et l'augmentation de la bilirubine conjuguée (peu fréquent, 0,7 %) ont été rapportés plus fréquemment que chez les adultes. Comme dans la population adulte, une ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquent) des adolescentes après l'apparition de leurs premières règles. La thrombocytopénie telle qu'observée pendant la période post-marketing dans la population adulte était fréquente (4,6 %) dans les études cliniques menées en pédiatrie. Les effets indésirables médicamenteux observés chez les patients pédiatriques étaient principalement d'intensité légère à modérée.

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

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

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Chez les adultes, de rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). Les données disponibles chez les enfants sont limitées. A des doses suprathérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu chez les adultes. Cependant, aucune donnée n'est disponible concernant les doses suprathérapeutiques chez les enfants.
L'utilisation d'un agent de réversion spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est pas établie chez les enfants.
L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.
Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

Prise en charge des saignements
En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures chez les adultes. La demi-vie chez les enfants, qui est estimée selon des approches de modélisation de la popPK, est plus courte (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.
Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration d'un agent procoagulant spécifique doit être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les adultes et chez les enfants traités par le rivaroxaban est très limitée (voir rubrique 5.1).

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu. Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique et aucune donnée sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'aprotinine chez les adultes traités par le rivaroxaban. Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de ces agents chez les enfants traités par rivaroxaban. En outre, il n'existe pas de justification scientifique sur des bénéfices potentiels ni d'expérience sur l'utilisation de l'agent hémostatique systémique, la desmopressine, chez les personnes traitées par le rivaroxaban.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Effets pharmacodynamiques
Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban (r = 0,98), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants. Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une TVP et d'une EP et pour la prévention des récidives, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 17 et 32 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour et entre 15 et 30 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour. Au nadir, les percentiles 5/95 étaient compris entre 14 et 24 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour (8 à 16 heures après la prise du comprimé) et entre 13 et 20 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (18 à 30 heures après la prise du comprimé).
Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant reçu du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) ont été compris entre 14 et 40 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 10 et 50 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités à 15 mg une fois par jour. Au nadir (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 ont été compris entre 12 et 26 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 12 et 26 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités à 15 mg une fois par jour.
Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains (n=22), a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entrainé une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).
Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller dans la pratique clinique de routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Les tests du TQ (réactif néoplastine), du TCA et de l'anti-Xa (réalisé avec un test quantitatif calibré) montrent une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques observées chez les enfants. La corrélation entre l'activité anti-Xa par rapport aux concentrations plasmatiques est linéaire, avec une pente proche de 1. On peut cependant observer des variations individuelles avec des valeurs de l'activité anti-Xa supérieures ou inférieures par rapport aux concentrations plasmatiques correspondantes. Il n'y a pas lieu d'instaurer une surveillance routinière des paramètres de la coagulation pendant le traitement clinique par rivaroxaban. Cependant, si cliniquement indiqué, les concentrations de rivaroxaban peuvent être mesurées par un test quantitatif calibré anti-facteur Xa en mcg/L (voir Tableau 8 dans la rubrique 5.2 pour connaître les fourchettes des concentrations plasmatiques de rivaroxaban observées chez les enfants). La limite inférieure des quantifications doit être prise en compte lorsque l'on utilise un test anti-Xa pour quantifier les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les enfants. Aucun seuil n'a été établi pour les événements d'efficacité et de sécurité.

Efficacité et sécurité cliniques
Traitement des ETEV et prévention des récidives sous forme d'ETEV chez les patients pédiatriques
Un total de 727 enfants présentant des ETEV aigus confirmés, parmi lesquels 528 avaient reçu du rivaroxaban, ont été étudiés dans 6 études pédiatriques multicentriques ouvertes. Une administration ajustée selon le poids à des patients âgés de 0 à moins de 18 ans a entraîné une exposition au rivaroxaban similaire à celle observée chez les adultes atteints de TVP traités par rivaroxaban 20 mg une fois par jour, comme le confirme l'étude de phase III (rubrique 5.2).

L'étude EINSTEIN Junior était une étude clinique de phase III, randomisée, contrôlée par principe actif, ouverte et multicentrique, menée auprès de 500 patients pédiatriques (âgés de 0 à < 18 ans) et présentant des ETEV aigus confirmés. L'étude comptait 276 enfants âgés de 12 à < 18 ans, 101 enfants âgés de 6 à < 12 ans, 69 enfants âgés de 2 à < 6 ans et 54 enfants âgés < 2 ans.

Le type d'ETEV était un ETEV lié au cathéter veineux central (ETEV-CVC : 90/335 patients dans le goupe rivaroxaban, 37/165 patients dans le groupe comparateur), des thromboses des veines et des sinus cérébraux (TVSC : 74/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 43/165 patients dans le groupe comparateur) et tout autre événement y compris une TVP et une EP (ETEV-non CVC : 171/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 85/165 patients dans le groupe comparateur). Le type de thrombose le plus fréquement représenté était un ETEV-non CVC chez les enfants âgés de 12 à < 18 ans (211 enfants, soit 76,4 %), une TVSC chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans et les enfants âgés de 2 à < 6 ans (48 enfants, soit 47,5 %, et 35 enfants, soit 50,7 %, respectivement) et un ETEV-CVC chez les enfants âgés de < 2 ans (37 enfants, soit 68,5 %). Il n'y a pas eu d'enfant de < 6 mois présentant une TVSC dans le groupe rivaroxaban. 22 des patients ayant une TVSC avaient une infection du SNC (13 patients dans le groupe rivaroxaban et 9 patients dans le groupe comparateur).

L'ETEV était provoqué par des facteurs de risque persistants, transitoires ou à la fois persistants et transitoires chez 438 enfants (87,6 %).

Les patients ont reçu un traitement initial par des doses thérapeutiques d'HNF, d'HBPM ou de fondaparinux pendant au moins 5 jours et ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit des doses de rivaroxaban ajustées en fonction du poids corporel, soit un comparateur (héparines, AVK) pendant une période de traitement principale de 3 mois (1 mois pour les enfants âgés de < 2 ans avec ETEV-CVC). Une fois la période de traitement principale terminée, l'examen d'imagerie diagnostique qui avait été réalisé en début d'étude était répété, s'il était cliniquement envisageable. Le traitement à l'étude pouvait être arrêté à ce stade, ou poursuivi à la discrétion de l'investigateur pendant une durée pouvant aller jusqu'à 12 mois au total (jusqu'à 3 mois pour les enfants âgés de < 2 ans avec ETEV-CVC).

Le critère principal d'efficacité était la récidive sous forme d'ETEV symptomatiques. Le critère principal de tolérance était un critère composite associant saignement majeur et saignement non majeur cliniquement pertinent (SNMCP). Tous les critères d'efficacité et de sécurité ont été confirmés au niveau central par un comité indépendant soumis à l'aveugle quant à l'attribution du traitement. Les résultats d'efficacité et de sécurité sont présentés dans les Tableaux 6 et 7 ci-dessous.

Des récidives sous la forme d'ETEV sont survenues dans le groupe Rivaroxaban chez 4 des 335 patients et, dans le groupe comparateur, chez 5 des 165 patients. Le critère composite réunissant saignement majeur et SNMCP a été rapporté chez 10 des 329 patients traités par Xarelto (3%) et chez 3 des 162 patients traités par le comparateur (1,9%). Un bénéfice clinique net (récidive sous forme d'ETEV symptomatiques plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté dans le groupe Xarelto chez 4 des 335 patients et, dans le groupe comparateur, chez 7 des 165 patients. La normalisation de la charge thrombotique lors d'examens d'imagerie répétés est apparue chez 128 des 335 patients sous Xarelto et chez 43 des 165 patients recevant le comparateur. Ces résultats étaient généralement similaires entre les différents groupes d'âges.
Dans le groupe rivaroxaban 119 enfants (36.2%) ont présenté un saignement apparu sous traitement contre 45 enfants (27.8%) dans le groupe comparateur.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité à la fin de la période de traitement principale

Événement	Rivaroxaban N = 335*	Comparateur N = 165*
Récidive sous forme d'ETEV (critère principal d'efficacité)	4 (1,2 %, IC à 95 % 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, IC à 95 % 1,2 % - 6,6 %)
Composite : récidives sous forme d'ETEV symptomatique + détérioration asymptomatique lors d'examens d'imagerie répétés	5 (1,5 %, IC à 95 % 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, IC à 95 % 1,6 % – 7,6 %)
Composite : récidives sous forme d'ETEV symptomatique + détérioration asymptomatique + aucun changement lors d'examens d'imagerie répétés	21 (6,3 %, IC à 95 % 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, IC à 95 % 7,3 % – 17,4 %)
Normalisation lors d'examens d'imagerie répétés	128 (38,2 %, IC à 95 % 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, IC à 95 % 19,8 % - 33,0 %)
Composite : récidives sous forme d'ETEV symptomatiques + saignement majeur (bénéfice clinique net)	4 (1,2 %, IC à 95 % 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, IC à 95 % 2,0 % - 8,4 %)
Embolie pulmonaire fatale ou non fatale	1 (0,3 %, IC à 95 % 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, IC à 95 % 0,0 % – 3,1 %)

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

Tableau 7 : Résultats de sécurité à la fin de la période de traitement principale

	Rivaroxaban N = 329*	Comparateur N = 162*
Composite : saignement majeur + SNMCP (critère principal de tolérance)	10 (3,0 %, IC à 95 % 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, IC à 95 % 0,5 % - 5,3 %)
Saignement majeur	0 (0,0 %, IC à 95 % 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, IC à 95 % 0,2 % - 4,3 %)
Tout saignement apparu pendant le traitement	119 (36.2%)	45 (27.8%)

*SAF = ensemble d'analyse de sécurité (Safety Analysis Set), tous les enfants qui ont été randomisés et ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude

Le profil d'efficacité et de sécurité du rivaroxaban était largement similaire entre la population pédiatrique avec ETEV et la population adulte avec TVP/EP, néanmoins, la proportion de sujets présentant un saignement était plus élevée dans la population pédiatrique avec ETEV comparé à la population adulte avec TVP/EP.

Thromboprophylaxie chez les patients pédiatriques atteints de cardiopathie congénitale après une procédure de Fontan
L'efficacité et la sécurité du rivaroxaban en thromboprophylaxie, chez 110 patients pédiatriques ayant bénéficié d'une opération de Fontan dans les quatre mois précédant leur inclusion, ont été évaluées dans le cadre d'une étude prospective, ouverte, deux bras (actif versus contrôle), dans laquelle le rivaroxaban comparativement à l'acide acétylsalicylique a été prescrit pendant 12 mois à des enfants de 2 à 8 ans souffrant d'un cœur univentriculaire et ayant subi une intervention de Fontan. Les patients ont reçu soit des doses de rivaroxaban ajustées en fonction du poids ([n=76] de façon à correspondre à une exposition comparable à celle de 10 mg par jour chez l'adulte, soit de l'acide acétylsalicylique ([n=34] à la dose d'environ 5 mg/kg. Les doses étudiées dans UNIVERSE en thromboprophylaxie étaient donc plus faibles et ne constituaient pas une extrapolation des doses pédiatriques approuvées dans le traitement des ETEV.
Quelques événements thromboemboliques ont été observés dans l'étude UNIVERSE (bras rivaroxaban (1 [1,6 %]) versus bras acide acétylsalicylique (3 [8,8 %])) et le nombre d'événements hémorragiques était semblable entre les bras de l'étude avec 5 (7,8 %) saignements cliniquement pertinents (dont 1 majeur) dans le bras rivaroxaban par rapport à 3 (8,8 % ; aucun majeur) dans le bras acide acétylsalicylique).
Patients à haut risque d'événements thromboemboliques présentant un syndrome des antiphospholipides positif aux trois tests
Dans le cadre d'une étude sponsorisée, menée par un investigateur indépendant, multicentrique, randomisée en ouvert avec adjudication en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients présentant des antécédents de thrombose auxquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (patients triple-positifs à

l'ensemble des 3 tests antiphospholipides: anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements thromboemboliques survenus chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg [15 mg pour les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min] et 61, de la warfarine (INR 2.0- 3.0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés sous rivaroxaban (4 accidents ischémiques cérébraux et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés sous warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté des saignements majeurs.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Les informations suivantes sont basées sur les données recueillies auprès des adultes.
Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.
L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas.
En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66%. Lorsque les comprimés de 20 mg de Xarelto ont été pris avec des aliments, des augmentations de 39% de l'ASC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée.
Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour en cas de prise à jeun. Pris avec des aliments, les comprimés de Xarelto 10 mg, 15 mg et 20 mg ont présenté des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose.
La bioéquivalence a été démontrée entre les granulés pour suspension buvable et le comprimé commercialisé à 10 mg lorsqu'ils sont pris à jeun, ainsi que pour la dose à 20 mg lorsqu'elle est prise après avoir mangé.
La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30% et 40%.
L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29% et 56% de l'ASC et de la C_{max} a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.
La biodisponibilité (ASC et C_{max}) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.
Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

Population pédiatrique
Les enfants ont reçu un comprimé de rivaroxaban ou la suspension buvable pendant ou peu de temps après leur repas ou leur alimentation, avec une quantité de liquide type afin de veiller à la bonne administration du médicament chez les enfants. Comme chez les adultes, le rivaroxaban est rapidement absorbé après administration orale sous la forme d'un comprimé ou de granulés pour suspension buvable chez les enfants. Aucune différence n'a été observée dans la vitesse d'absorption ou dans l'importance de l'absorption entre le comprimé et les granulés pour suspension buvable. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse à des enfants n'est disponible si bien qu'on ignore quelle est la biodisponibilité absolue du rivaroxaban chez les enfants. Une diminution de la biodisponibilité relative a été identifiée pour les doses croissantes (en mg/kg de poids corporel), ce qui suggère qu'il existe des limitations dans l'absorption pour les doses plus élevées, même lorsqu'elles sont prises avec de la nourriture.
La suspension buvable de Xarelto doit être prise au cours de l'alimentation ou d'un repas (voir rubrique 4.2).

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

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

Biotransformation et élimination
Chez les adultes, sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.
La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*, protéine de résistance au cancer du sein).
Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intra-veineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

Population pédiatrique
Les données *in vitro* ne révèlent pas de différences significatives du taux de liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques entre les différents groupes d'âge pédiatrique et comparé aux adultes. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse de rivaroxaban à des enfants n'est disponible. La CL estimée via un modèle de population PK chez les enfants (fourchette d'âges comprise entre 0 et < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrite au moyen d'une fonction allométrique, avec une moyenne de 8 L/h pour un sujet

ayant un poids corporel de 82,8 kg. Les valeurs moyennes géométriques concernant les demi-vies ($t_{1/2}$) du devenir du médicament estimées via un modèle de population PK diminuent au fur et à mesure que l'âge diminue et sont comprises entre 4,2 h chez les adolescents et 3 h environ chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, pour chuter à 1,9 et 1,6 h chez les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans et moins de 6 mois, respectivement.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique. Chez adultes, les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée.
Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.
Xarelto est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2) ou chez les enfants âgés de moins de 1 an ayant un taux de créatinine supérieur au 97,5e percentile (voir rubrique 4.4).
Chez les adultes, il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). En cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 mL/min), modérée (ClCr de 30 à 49 mL/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 mL/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min.
Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

Sexe

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

Poids

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

Différences inter-ethniques

Chez les adultes, aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban.
Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences inter-ethniques pertinentes sur l'exposition au rivaroxaban chez les enfants japonais, chinois ou asiatiques en dehors du Japon ou de la Chine par rapport à la population pédiatrique respective globale.

Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients pédiatriques qui présentent des ETEV aigus et reçoivent du rivaroxaban ajusté en fonction du poids corporel induisant une exposition similaire à celle observée chez les adultes présentant une TVP et recevant une dose de 20 mg une fois par jour, les concentrations moyennes géométriques (intervalle de 90 %) aux intervalles entre les différents moments de prélèvement et représentant approximativement les concentrations maximales et minimales au cours des intervalles posologiques, sont résumés au Tableau 8.

Tableau 8 : Statistiques résumées (moyenne géométrique [intervalle de 90 %]) des concentrations plasmatiques du rivaroxaban à l'état d'équilibre (mcg/L) en fonction du schéma posologique et de l'âge

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

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

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique
Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCA, Heptest) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 5 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle E_{max}. En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est d'environ 3 à 4 s/(100 mcg/L). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents.
Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (complications hémorragiques, par ex.). Une toxicité embryo-fœtale (fausse-couche post-implantatoire, retard/progression de l'ossification, tâches hépatiques multiples de couleur claire) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des taux plasmatiques cliniquement pertinents. Lors de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour la mère.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique anhydre (E 330)
Hypromellose (2910)
Mannitol (E 421)
Cellulose microcristalline et carmellose sodique
Benzoate de sodium (E 211)
Sucralose (E 955)
Gomme xanthane (E 415)
Arôme doux et crémeux : substances aromatisantes, maltodextrine (maïs), propylène glycol (E 1520) et gomme arabique (E 414)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans
Après reconstitution, la suspension est stable pendant 14 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas congeler.
À conserver en position verticale après reconstitution.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Xarelto 1 mg/mL granulés pour suspension buvable est conditionné dans une boîte contenant :

- Pour les enfants **pesant moins de 4 kg :**

- 2,625 g de granulés, correspondant à 51,7 mg de rivaroxaban, dans 1 flacon en verre brun, pour reconstitution dans 50 mL d'eau, fermé par un bouchon à vis avec sécurité enfant.
- 2 seringues bleues de 1 mL avec des graduations de 0,1 mL
- 1 adaptateur pour les flacons et les seringues bleues
- 1 seringue à eau de 50 mL avec des graduations de 1 mL

ou

- Pour les enfants **pesant 4 kg et plus :**

- 5,25 g de granulés, correspondant à 103,4 mg de rivaroxaban, dans 1 flacon en verre brun, pour reconstitution dans 100 mL d'eau, fermé par un bouchon à vis avec sécurité enfant.
- 2 seringues bleues de 5 mL avec des graduations de 0,2 mL
- 2 seringues bleues de 10 mL avec des graduations de 0,5 mL
- 1 adaptateur pour les flacons et les seringues bleues
- 1 seringue à eau de 100 mL avec des graduations de 2 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Suspension
Avant l'administration, les granulés doivent être mis en suspension dans de l'eau non gazeuse et former une suspension homogène donnant une concentration finale de 1 mg par mL.
Le volume d'eau à utiliser est :

- 50 mL pour le flacon contenant 2,625 g de granulés (51,7 mg de rivaroxaban), pour obtenir un volume total de 51,7 mL après reconstitution

- 100 mL pour le flacon contenant 5,25 g de granulés (103,4 mg de rivaroxaban), pour obtenir un volume total de 103,4 mL après reconstitution

Agitez le flacon pendant 60 secondes après reconstitution et pendant 10 secondes avant chaque administration.
Après reconstitution le médicament est une suspension de couleur blanche à blanc-cassée.
Pour l'administration de la dose, après reconstitution, les seringues bleues (1 mL, 5 mL ou 10 mL) sont fournies (voir rubriques 4.2, tableau 1).
Des explications complètes sur la préparation et l'administration de la suspension buvable se trouvent dans les Instructions d'utilisation fournies avec le médicament ou dans une vidéo éducationnelle accessible via un QR code apposé sur la carte de surveillance patient, également fournie avec le médicament.

La suspension peut être administrée au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde de gastrostomie. Le bon positionnement gastrique de la sonde doit être confirmé avant d'administrer Xarelto. Puisque l'absorption du rivaroxaban dépend du site de libération du médicament, il convient d'éviter l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac, car cela peut entraîner une absorption réduite et, de ce fait, une exposition réduite au médicament. Après l'administration, la sonde d'alimentation doit être rincée avec de l'eau. Cette opération doit être immédiatement suivie d'une alimentation au moyen de la sonde naso-gastrique ou de gastrostomie.

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

EU/1/08/472/050-051

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

Date de première autorisation : 30 septembre 2008
Date du dernier renouvellement : 22 mai 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.