Xarelto®

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 10 mg film-coated tablets

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 10 mg rivaroxaban.

Excipient with known effect:
Each film-coated tablet contains 26.51 mg lactose (as monohydrate), see section " Special warnings and precautions for use ".
For the full list of excipients, see section " List of excipients ".

PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).
Light red, round biconvex tablets (6 mm diameter, 9 mm radius of curvature) marked with the BAYER-cross on one side and "10" and a triangle on the other side.

CLINICAL PARTICULARS

Therapeutic indications
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery.
Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults. (See section " Special warnings and precautions for use " for haemodynamically unstable PE patients.)

Posology and method of administration
Posology
Prevention of VTE in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery
The recommended dose is 10 mg rivaroxaban taken orally once daily. The initial dose should be taken 6 to 10 hours after surgery, provided that haemostasis has been established.
The duration of treatment depends on the individual risk of the patient for venous thromboembolism which is determined by the type of orthopaedic surgery.
For patients undergoing major hip surgery, a treatment duration of 5 weeks is recommended.
For patients undergoing major knee surgery, a treatment duration of 2 weeks is recommended.
If a dose is missed the patient should take Xarelto immediately and then continue the following day with once-daily intake as before.
Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE
The recommended dose for the initial treatment of acute DVT or PE is 15 mg twice daily for the first three weeks followed by 20 mg once daily for the continued treatment and prevention of recurrent DVT and PE.
Short duration of therapy (at least 3 months) should be considered in patients with DVT or PE provoked by major transient risk factors (i.e. recent major surgery or trauma). Longer duration of therapy should be considered in patients with provoked DVT or PE not related to major transient risk factors, unprovoked DVT or PE, or a history of recurrent DVT or PE.
When extended prevention of recurrent DVT and PE is indicated (following completion of at least 6 months therapy for DVT or PE), the recommended dose is 10 mg once daily. In patients in whom the risk of recurrent DVT or PE is considered high, such as those with complicated comorbidities, or who have developed recurrent DVT or PE on extended prevention with Xarelto 10 mg once daily, a dose of Xarelto 20 mg once daily should be considered.
The duration of therapy and dose selection should be individualised after careful assessment of the treatment benefit against the risk for bleeding (see section " Special warnings and precautions for use ").

	Time Period	Dosing schedule	Total daily dose
Treatment and prevention of recurrent DVT and PE	Day 1-21	15 mg twice daily	30 mg
	Day 22 onwards	20 mg once daily	20 mg
Prevention of recurrent DVT and PE	Following completion of at least 6 months therapy for DVT or PE	10 mg once daily or 20 mg once daily	10 mg or 20 mg

To support the dose switch from 15 mg to 20 mg after Day 21 a first 4 weeks treatment initiation pack of Xarelto for treatment of DVT/PE is available (see section 6.5).
If a dose is missed during the 15 mg twice daily treatment phase (day 1 - 21), the patient should take Xarelto immediately to ensure intake of 30 mg Xarelto per day. In this case two 15 mg tablets may be taken at once. The patient should continue with the regular 15 mg twice daily intake as recommended on the following day.
If a dose is missed during the once daily treatment phase, the patient should take Xarelto immediately, and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.
Converting from Vitamin K Antagonists (VKA) to Xarelto
For patients treated for DVT, PE and prevention of recurrence, VKA treatment should be stopped and Xarelto therapy should be initiated once the INR is ≤ 2.5.
When converting patients from VKAs to Xarelto, International Normalized Ratio (INR) values will be falsely elevated after the intake of Xarelto. The INR is not valid to measure the anticoagulant activity of Xarelto, and therefore should not be used (see section " Interaction with other medicinal products and other forms of interaction ").
Converting from Xarelto to Vitamin K antagonists (VKA)
There is a potential for inadequate anticoagulation during the transition from Xarelto to VKA. Continuous adequate anticoagulation should be ensured during any transition to an alternate anticoagulant. It should be noted that Xarelto can contribute to an elevated INR.
In patients converting from Xarelto to VKA, VKA should be given concurrently until the INR is ≥ 2.0. For the first two days of the conversion period, standard initial dosing of VKA should be used followed by VKA dosing, as guided by INR testing. While patients are on both Xarelto and VKA the INR should not be tested earlier than 24 hours after the previous dose but prior to the next dose of Xarelto. Once Xarelto is discontinued INR testing may be done reliably at least 24 hours after the last dose (see sections " Interaction with other medicinal products and other forms of interaction " and " Pharmacodynamic properties ").
Converting from parenteral anticoagulants to Xarelto
For patients currently receiving a parenteral anticoagulant, discontinue the parenteral anticoagulant and start Xarelto 0 to 2 hours before the time that the next scheduled administration of the parenteral medicinal product (e.g. low molecular weight heparins) would be due or at the time of discontinuation of a continuously administered parenteral medicinal product (e.g. intravenous unfractionated heparin).
Converting from Xarelto to parenteral anticoagulants
Give the first dose of parenteral anticoagulant at the time the next Xarelto dose would be taken.
Special populations
Renal impairment
Limited clinical data for patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) indicate that rivaroxaban plasma concentrations are significantly increased. Therefore, Xarelto is to be used with caution in these patients. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections " Special warnings and precautions for use " and " Pharmacodynamic properties ").
- For the prevention of VTE in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery, no dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 - 80 ml/min) or moderate renal impairment (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) (see section " Pharmacodynamic properties ").
- For the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE, no dose adjustment from the recommended dose is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 - 80 ml/min) (see section " Pharmacodynamic properties ").
  In patients with moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment: patients should be treated with 15 mg twice daily for the first 3 weeks. Therefore, when the recommended dose is 20 mg once daily, a reduction of the dose from 20 mg once daily to 15 mg once daily should be considered if the patient's assessed risk for bleeding outweighs the risk for recurrent DVT and PE. The recommendation for the use of 15 mg is based on PK modelling and has not been studied in this clinical setting (see sections " Special warnings and precautions for use ", " Pharmacodynamic properties " and " Pharmacokinetic properties ").
  When the recommended dose is 10 mg once daily, no dose adjustment from the recommended dose is necessary.
Hepatic impairment
Xarelto is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see sections " Contraindications " and " Pharmacodynamic properties ").
Elderly population
No dose adjustment (see section " Pharmacodynamic properties ").
Body weight
No dose adjustment (see section " Pharmacodynamic properties ").
Gender
No dose adjustment (see section " Pharmacodynamic properties ").
Paediatric population
The safety and efficacy of Xarelto in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. Therefore, Xarelto is not recommended for use in children below 18 years of age.
Method of administration
For oral use.
Xarelto 10 mg tablets can be taken with or without food (see sections " Interaction with other medicinal products and other forms of interaction " and " Pharmacodynamic properties ").
For patients who are unable to swallow whole tablets, Xarelto tablet may be crushed and mixed with water or apple puree immediately prior to use and administered orally.
The crushed Xarelto tablet may also be given through gastric tubes after confirmation of the correct gastric placement of the tube. The crushed tablet should be administered in a small amount of water via a gastric tube after which it should be flushed with water (see section " Pharmacodynamic properties ").

Contraindications
Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section " List of excipients ".
Active clinically significant bleeding.
Lesion or condition, if considered to be a significant risk for major bleeding. This may include current or recent gastrointestinal ulceration, presence of malignant neoplasms at high risk of bleeding, recent brain or spinal injury, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, recent intracranial haemorrhage, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities.
Concomitant treatment with any other anticoagulants e.g. unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (enoxaparin, dalteparin, etc.), heparin derivatives (fondaparinux, etc.), oral anticoagulants (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, etc.) except under specific circumstances of switching anticoagulant therapy (see section " Posology and method of administration ") or when UFH is given at doses necessary to maintain an open central venous or arterial catheter (see section " Interaction with other medicinal products and other forms of interaction ").
Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section " Pharmacodynamic properties ").
Pregnancy and breast feeding (see section " Fertility, pregnancy and lactation ").

Special warnings and precautions for use
Clinical surveillance in line with anticoagulation practice is recommended throughout the treatment period.
Haemorrhage risk
As with other anticoagulants, patients taking Xarelto are to be carefully observed for signs of bleeding. It is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of haemorrhage. Xarelto administration should be discontinued if severe haemorrhage occurs.
In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal) and anemia primary including abnormal vaginal or increased menstrual bleedings) and anaemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding and quantify the clinical relevance of overt bleeding, as judged to be appropriate.
Several sub-groups of patients, as detailed below, are at increased risk of bleeding. These patients are to be carefully monitored for signs and symptoms of bleeding complications and anaemia after initiation of treatment (see section 4.8). In patients receiving Xarelto for VTE prevention following elective hip or knee replacement surgery, this may be done by regular physical examination of the patients, close observation of the surgical wound drainage and periodic measurements of haemoglobin.
Any unexplained fall in haemoglobin or blood pressure should lead to a search for a bleeding site.
Although treatment with rivaroxaban does not require routine monitoring of exposure, rivaroxaban levels measured with a calibrated quantitative anti-factor Xa assay may be useful in exceptional situations where knowledge of rivaroxaban exposure may help to inform clinical decisions, e.g., overdose and emergency surgery (see sections " Pharmacodynamic properties " and " Pharmacokinetic properties ").
Renal impairment
In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) rivaroxaban plasma levels may be significantly increased (1.6-fold on average which may lead to an increased bleeding risk. Xarelto is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections " Posology and method of administration " and " Pharmacodynamic properties ").
In patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) concomitantly receiving other medicinal products which increase rivaroxaban plasma concentrations Xarelto is to be used with caution (see section " Interaction with other medicinal products and other forms of interaction ").
Interaction with other medicinal products
The use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics (such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir). These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp and therefore may increase rivaroxaban plasma concentrations to a clinically relevant degree (2.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk (see section " Interaction with other medicinal products and other forms of interaction ").
Care is to be taken if patients are treated concomitantly with medicinal products affecting haemostasis such as non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs), acetylsalicylic acid (ASA) and platelet aggregation inhibitors or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). For patients at risk of ulcerative gastrointestinal disease an appropriate prophylactic treatment may be considered (see section " Interaction with other medicinal products and other forms of interaction ").
Other haemorrhagic risk factors
As with other antithrombotics, rivaroxaban is not recommended in patients with an increased bleeding risk such as:
congenital or acquired bleeding disorders
uncontrolled severe arterial hypertension
other gastrointestinal disease without active ulceration that can potentially lead to bleeding complications (e.g. inflammatory bowel disease, oesophagitis, gastritis and gastroesophageal reflux disease)
vascular retinopathy
bronchiectasis or history of pulmonary bleeding
Patients with prosthetic valves
Safety and efficacy of Xarelto have not been studied in patients with prosthetic heart valves; therefore, there are no data to support that Xarelto provides adequate anticoagulation in this patient population. Treatment with Xarelto is not recommended for these patients.
Hip fracture surgery
Rivaroxaban has not been studied in interventional clinical trials in patients undergoing hip fracture surgery to evaluate efficacy and safety.
Haemodynamically unstable PE patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy
Xarelto is not recommended as an alternative to unfractionated heparin in patients with pulmonary embolism who are haemodynamically unstable or may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy since the safety and efficacy of Xarelto have not been established in these clinical situations.
Spinal/epidural anaesthesia or puncture
When neuraxial anaesthesia (spinal/epidural anaesthesia) or spinal/epidural puncture is employed, patients treated with antithrombotic agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal haematoma which can result in long-term or permanent paralysis. The risk of these events may be increased by the post-operative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of medicinal products affecting haemostasis. The risk may also be increased by traumatic or repeated epidural or spinal puncture. Patients are to be frequently monitored for signs and symptoms of neurological impairment (e.g. numbness or weakness of the legs, bowel or bladder dysfunction). If neurological compromise is noted, urgent diagnosis and treatment is necessary. Prior to neuraxial intervention the physician should consider the potential benefit versus the risk in anticoagulated patients or in patients to be anticoagulated for thromboprophylaxis.
To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of rivaroxaban and neuraxial (epidural/spinal) anaesthesia or spinal puncture, consider the pharmacokinetic profile of rivaroxaban. Placement or removal of an epidural catheter or lumbar puncture is best performed when the anticoagulant effect of rivaroxaban is estimated to be low (see section " Pharmacodynamic properties ").
At least 18 hours should elapse after the last administration of rivaroxaban before removal of an epidural catheter. Following removal of the catheter, at least 6 hours should elapse before the next rivaroxaban dose is administered.
If traumatic puncture occurs the administration of rivaroxaban is to be delayed for 24 hours.
Dosing recommendations before and after invasive procedures and surgical intervention other than elective hip or knee replacement surgery
If an invasive procedure or surgical intervention is required, Xarelto 10 mg should be stopped at least 24 hours before the intervention, if possible and based on the clinical judgement of the physician.
If the procedure cannot be delayed the increased risk of bleeding should be assessed against the urgency of the intervention.
Xarelto should be restarted as soon as possible after the invasive procedure or surgical intervention provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established as determined by the treating physician (see section " Pharmacodynamic properties ").
Elderly population
Increasing age may increase haemorrhagic risk (see section " Pharmacodynamic properties ").
Dermatological reactions
Serious skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, have been reported during post-marketing surveillance in association with the use of rivaroxaban (see section 4.8). Patients appear to be at highest risk for these reactions early in the course of therapy: the onset of the reaction occurring in the majority of cases within the first weeks of treatment. Rivaroxaban should be discontinued at the first appearance of a severe skin rash (e.g. spreading, intense and/or blistering), or any other sign of hypersensitivity in conjunction with mucosal lesions.
Information about excipients
Xarelto contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
CYP3A4 and P-gp inhibitors
Co-administration of rivaroxaban with ketoconazole (400 mg once a day) or ritonavir (600 mg twice a day) led to a 2.6 fold / 2.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.7 fold / 1.6 fold increase in mean rivaroxaban C_{max} with significant increases in pharmacodynamic effects which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of Xarelto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors. These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (see section " Special warnings and precautions for use ").
Active substances strongly inhibiting only one of the rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Clarithromycin (500 mg twice a day), for instance, considered as a strong CYP3A4 inhibitor and moderate P-gp inhibitor, led to a 1.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.4 fold increase in C_{max}. This increase is not considered clinically relevant. (For patients with renal impairment: see section " Special warnings and precautions for use ").
Erythromycin (500 mg three times a day), which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3 fold increase in mean rivaroxaban AUC and C_{max}. This increase is not considered clinically relevant.
In subjects with mild renal impairment erythromycin (500 mg three times a day) led to a 1.8 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in CR_{eff} when compared to subjects with normal renal function. In subjects with moderate renal impairment, erythromycin led to a 2.0 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in CR_{eff} when compared to subjects with normal renal function. The effect of erythromycin is additive to that of renal impairment (see section " Special warnings and precautions for use ").
Fluconazole (400 mg once daily), considered as a moderate CYP3A4 inhibitor, led to a 1.4 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.3 fold increase in mean C_{max}. This increase is not considered clinically relevant. (For patients with renal impairment: see section " Special warnings and precautions for use ").
Given the limited clinical data available with dronedarone, co-administration with rivaroxaban should be avoided.
Anticoagulants
After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with rivaroxaban (10 mg single dose) an additive effect on anti-factor Xa activity was observed without any additional effects on clotting tests (PT, aPTT). Enoxaparin did not affect the pharmacokinetics of rivaroxaban.
Due to the increased bleeding risk care is to be taken if patients are treated concomitantly with any other anticoagulants (see sections " Contraindications " and " Special warnings and precautions for use ").
NSAIDs/platelet aggregation inhibitors
No clinically relevant prolongation of bleeding time was observed after concomitant administration of rivaroxaban (15 mg) and 500 mg naproxen. Nevertheless, there may be individuals with a more pronounced pharmacodynamic response.
No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with 500 mg acetylsalicylic acid.
Clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg maintenance dose) did not show a pharmacokinetic interaction with rivaroxaban (15 mg) but a relevant increase in bleeding time was observed in a subset of patients which was not correlated to platelet aggregation, P-selectin or GPIIb/IIIa receptor levels.
Care is to be taken if patients are treated concomitantly with NSAIDs (including acetylsalicylic acid) and platelet aggregation inhibitors because these medicinal products typically increase the bleeding risk (see section " Special warnings and precautions for use ").
SSRIs/SNRIs
As with other anticoagulants the possibility may exist that patients are at increased risk of bleeding in case of concomitant use with SSRIs or SNRIs due to their reported effect on platelets. When concomitant therapy could be expected in the rivaroxaban clinical program, numerically higher rates of major or non-major clinically relevant bleeding were observed in all treatment groups.
Warfarin
Converting patients from the vitamin K antagonist warfarin (INR 2.0 to 3.0) to rivaroxaban (20 mg) or from rivaroxaban (20 mg) to warfarin (INR 2.0 to 3.0) increased prothrombin time/INR (Neoplastin) more than additively (individual INR values up to 12 may be observed), whereas effects on aPTT, inhibition of factor Xa activity and endogenous thrombin potential were additive.
If it is desired to test the pharmacodynamic effects of rivaroxaban during the conversion period, anti-factor Xa activity, PICT, and Heptest can be used as these tests were not affected by warfarin. On the fourth day after the last dose of warfarin, all tests (including PT, aPTT, inhibition of factor Xa activity and ETP) reflected only the effect of rivaroxaban.
If it is desired to test the pharmacodynamic effects of warfarin during the conversion period, INR measurement can be used at the C_{trough} of rivaroxaban (24 hours after the previous intake of rivaroxaban) as this test is minimally affected by rivaroxaban at this time point.
No pharmacokinetic interaction was observed between warfarin and rivaroxaban.
CYP3A4 inducers.
Co-administration of rivaroxaban with the strong CYP3A4 inducer rifampicin led to an approximate 50 % decrease in mean rivaroxaban AUC, with parallel decreases in its pharmacodynamic effects. The concomitant use of rivaroxaban with other strong CYP3A4 inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort *(Hypericum perforatum)*) may also lead to reduced rivaroxaban plasma concentrations. Therefore, concomitant administration of strong CYP3A4 inducers should be avoided unless the patient is closely observed for signs and symptoms of thrombosis.
Other concomitant therapies.
No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with midazolam (substrate of CYP3A4), digoxin (substrate of P-gp), atorvastatin (substrate of CYP3A4 and P-gp) or omeprazole (proton pump inhibitor). Rivaroxaban neither inhibits nor induces any major CYP isoforms like CYP3A4.
No clinically relevant interaction with food was observed (see section " Posology and method of administration ").
Laboratory parameters
Clotting parameters (e.g. PT, aPTT, HepTest) are affected as expected by the mode of action of rivaroxaban (see section " Pharmacodynamic properties ").

Fertility, pregnancy and lactation
Pregnancy
Safety and efficacy of Xarelto have not been established in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section " Preclinical safety data "). Due to the potential reproductive toxicity, the intrinsic risk of bleeding and the evidence that rivaroxaban passes the placenta, Xarelto is contraindicated during pregnancy (see section " Contraindications ").
Women of child bearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with rivaroxaban.
Breast feeding
Safety and efficacy of Xarelto have not been established in breast feeding women. Data from animals indicate that rivaroxaban is secreted into milk. Therefore Xarelto is contraindicated during breast feeding (see section " Contraindications "). A decision must be made whether to discontinue breast feeding or to discontinue/abstain from therapy.
Fertility
No specific studies with rivaroxaban in humans have been conducted to evaluate effects on fertility. In a study on male and female fertility in rats no effects were seen (see section " Preclinical safety data ").

Effects on ability to drive and use machines
Xarelto has minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions like syncope (frequency: uncommon) and dizziness (frequency: common) have been reported (see section 4.8). Patients experiencing these adverse reactions should not drive or use machines.

Undesirable effects
Summary of the safety profile
The safety of rivaroxaban has been evaluated in thirteen phase III studies including 53,103 patients exposed to rivaroxaban (see Table 1).

Table 1: Number of patients studied, total daily dose and maximum treatment duration in phase III studies

Indication	Number of patients*	Total daily dose	Maximum treatment duration
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6,097	10 mg	39 days
Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients	3,997	10 mg	39 days
Treatment of DVT, PE and prevention of recurrence	6,790	Day 1 - 21: 30 mg Day 22 and onwards: 20 mg After at least 6 months: 10 mg or 20 mg	21 months
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	7,750	20 mg	41 months
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	10,225	5 mg or 10 mg respectively, co-administered with either ASA or ASA plus clopidogrel or ticlopidine	31 months
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	18,244	5 mg co-administered with ASA or 10 mg alone	47 months

* Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban

The most commonly reported adverse reactions in patients receiving rivaroxaban were bleedings (see section " Special warnings and precautions for use " and "Description of selected adverse reactions" below) (Table 2). The most commonly reported bleedings were epistaxis (4.5 %) and gastrointestinal tract haemorrhage (3.8 %).

Table 2: Bleeding and anaemia events rates in patients exposed to rivaroxaban across the completed phase III studies:

Indication	Any Bleeding	Anaemia
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6.8% of patients	5.9% of patients
Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients	12.6% of patients	2.1% of patients
Treatment of DVT, PE and prevention of recurrence	23% of patients	1.6% of patients
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	28 per 100 patient years	2.5 per 100 patient years
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	22 per 100 patient years	1.4 per 100 patient years
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	6.7 per 100 patient years	0.15 per 100 patient years**

* For all rivaroxaban studies all bleeding events are collected, reported and adjudicated.
** In the COMPASS study, there is a low anaemia incidence as a selective approach to adverse event collection was applied.

Tabulated list of adverse reactions
The frequencies of adverse reactions reported with Xarelto are summarised in table 3 below by system organ class (in MedDRA) and by frequency.
Frequencies are defined as:
very common (≥ 1/10)
common (≥ 1/100 to < 1/10)
uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)
very rare (< 1/10,000)
not known (cannot be estimated from the available data)

Table 3: All treatment-emergent adverse reactions reported in patients in phase III studies

Common	Uncommon	Rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders			
Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocytosis (incl. platelet count increased)[a]		
Immune system disorders			
	Allergic reaction, dermatitis allergic		
Nervous system disorders			
Dizziness, headache	Cerebral and intracranial haemorrhage, syncope		
Eye disorders			
Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)			
Cardiac disorders			
	Tachycardia		
Vascular disorders			
Hypotension, haematoma			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Epistaxis, haemoptysis			
Gastrointestinal disorders			
Gingival bleeding, gastrointestinal tract haemorrhage (incl. rectal haemorrhage), gastrointestinal and abdominal pains, dyspepsia, nausea, constipation[a], diarrhoea, vomiting[a]	Dry mouth		
Hepatobiliary disorders			
	Hepatic impairment	Jaundice	
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Pruritus (incl. uncommon cases of generalised pruritus), rash, ecchymosis, cutaneous and subcutaneous haemorrhage	Urticaria		
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Pain in extremity[a]	Haemarthrosis	Muscle haemorrhage	Compartment syndrome secondary to a bleeding
Renal and urinary disorders			
Urogenital tract haemorrhage (incl. haematuria and menorrhagia[a]), renal impairment (incl. blood creatinine increased, blood urea increased)[a]			Renal failure/acute renal failure secondary to a bleeding sufficient to cause hypoperfusion
General disorders and administration site conditions			
Fever[a], peripheral oedema, decreased general strength and energy (incl. fatigue and asthenia)	Feeling unwell (incl. malaise)	Localised oedema[a]	
Investigations			
Increase in transaminases	Increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase, increased LDH, increased lipase[a], increased amylase[a], increased GGT[a]	Bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT)	
Injury, poisoning and procedural complications			
Postprocedural haemorrhage (incl. postoperative anaemia, and wound haemorrhage), contusion, wound secretion[a]		Vascular pseudoaneurysm[c]	

A: observed in prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery
B: observed in treatment of DVT, PE and prevention of recurrence as very common in women < 55 years
C: observed as uncommon in prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS (following percutaneous coronary intervention).
* A pre-specified selective approach to adverse event collection was applied. As incidence of adverse reactions did not increase and no new adverse reaction was identified, COMPASS study data were not included for frequency calculation in this table.

Description of selected adverse reactions
Due to the pharmacological mode of action, the use of Xarelto may be associated with an increased risk of occult or overt bleeding from any tissue or organ which may result in post haemorrhagic anaemia. The signs, symptoms, and severity (including fatal outcome) will vary according to the location and degree or extent of the bleeding and/or anaemia (see section 4.9 Management of bleeding). In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary including abnormal vaginal or increased menstrual bleeding) and anaemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding and quantify the clinical relevance of overt bleeding, as judged to be appropriate. The risk of bleedings may be increased in certain patient groups e.g. those patients with uncontrolled severe arterial hypertension and/or on concomitant treatment affecting haemostasis (see Haemorrhagic risk in section "Special warnings and precautions for use "). Mensual bleedings can be interrupted and/or prolonged or impacted by gynecological complications may present as weakness, paleness, dizziness, headache or unexplained swelling, dyspnoea and unexplained shock. In some cases as a consequence of anaemia, symptoms of cardiac ischaemia like chest pain or angina pectoris have been observed.
Known complications secondary to severe bleeding such as compartment syndrome and renal failure due to hypoperfusion have been reported for Xarelto. Therefore, the possibility of haemorrhage is to be considered in evaluating the condition in any anticoagulated patient.
Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system

Overdose
Rare cases of overdose up to 600 mg have been reported without bleeding complications or other adverse reactions. Due to limited absorption a ceiling effect with no further increase in average plasma exposure is expected at supratherapeutic doses of 50 mg rivaroxaban or above.
A specific antidote antagonising the pharmacodynamic effect of rivaroxaban is not available.
The use of activated charcoal to reduce absorption in case of rivaroxaban overdose may be considered.
Management of bleeding
Should a bleeding complication arise in a patient receiving rivaroxaban, the next rivaroxaban administration should be delayed or treatment should be discontinued as appropriate. Rivaroxaban has a half-life of approximately 5 to 13 hours (see section " Pharmacodynamic properties "). Management should be individualized according to the severity and location of the haemorrhage. Appropriate symptomatic treatment could be used as needed, such as mechanical compression (e.g. for severe epistaxis), surgical haemostasis with bleeding control procedures, fluid replacement and haemodynamic support, blood products (packed red cells or fresh frozen plasma, depending on associated anaemia or coagulopathy) or platelets.
If bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of a specific procoagulant reversal agent should be considered, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor VIIa (r-FVIIa). However, there is currently very limited clinical experience with the use of these products in individuals receiving rivaroxaban. The recommendation is also based on limited non-clinical data. Re-dosing of recombinant factor VIIa shall be considered and titrated depending on improvement of bleeding. Depending on local availability, a consultation with a coagulation expert should be considered in case of major bleedings (see section " Pharmacodynamic properties ").
Protamine sulfate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. There is limited experience with tranexamic acid and no experience with aminocaproic acid and aprotinin in individuals receiving rivaroxaban. There is neither scientific rationale for benefit nor experience with the use of the systemic haemostatic desmopressin in individuals receiving rivaroxaban. Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: Direct factor Xa inhibitors, ATC code: B01AF01
Mechanism of action
Rivaroxaban is a highly selective direct factor Xa inhibitor with oral bioavailability. Inhibition of factor Xa interrupts the intrinsic and extrinsic pathway of the blood coagulation cascade, inhibiting both thrombin formation and development of thrombi. Rivaroxaban does not inhibit thrombin (activated factor II) and no effects on platelets have been demonstrated.
Pharmacodynamic effects
Dose-dependent inhibition of factor Xa activity was observed in humans. Prothrombin time (PT) is influenced by rivaroxaban in a dose dependent way with a close correlation to plasma concentrations (i.e value equals 0.98) if Neoplastin is used for the assay. Other reagents would provide different results. The readout for PT is to be done in seconds, because the INR (International Normalised Ratio) is only calibrated and validated for coumarins and cannot be used for any other anticoagulant. In patients undergoing major orthopaedic surgery, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 2 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) ranged from 13 to 25 s (baseline values before surgery 12 to 15s).

Indication	Number of patients*	Total daily dose	Maximum treatment duration
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	10,225	5 mg or 10 mg respectively, co-administered with either ASA or ASA plus clopidogrel or ticlopidine	31 months
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	18,244	5 mg co-administered with ASA or 10 mg alone	47 months

* Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban

The most commonly reported adverse reactions in patients receiving rivaroxaban were bleedings (see section " Special warnings and precautions for use " and "Description of selected adverse reactions" below) (Table 2). The most commonly reported bleedings were epistaxis (4.5 %) and gastrointestinal tract haemorrhage (3.8 %).

Table 2: Bleeding and anaemia events rates in patients exposed to rivaroxaban across the completed phase III studies:

Indication	Any Bleeding	Anaemia
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6.8% of patients	5.9% of patients
Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients	12.6% of patients	2.1% of patients
Treatment of DVT, PE and prevention of recurrence	23% of patients	1.6% of patients
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	28 per 100 patient years	2.5 per 100 patient years
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	22 per 100 patient years	1.4 per 100 patient years
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	6.7 per 100 patient years	0.15 per 100 patient years**

* For all rivaroxaban studies all bleeding events are collected, reported and adjudicated.
** In the COMPASS study, there is a low anaemia incidence as a selective approach to adverse event collection was applied.

Tabulated list of adverse reactions
The frequencies of adverse reactions reported with Xarelto are summarised in table 3 below by system organ class (in MedDRA) and by frequency.
Frequencies are defined as:
very common (≥ 1/10)
common (≥ 1/100 to < 1/10)
uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)
very rare (< 1/10,000)
not known (cannot be estimated from the available data)

Table 3: All treatment-emergent adverse reactions reported in patients in phase III studies

Common	Uncommon	Rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders			
Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocytosis (incl. platelet count increased)[a]		
Immune system disorders			
	Allergic reaction, dermatitis allergic		
Nervous system disorders			
Dizziness, headache	Cerebral and intracranial haemorrhage, syncope		
Eye disorders			
Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)			
Cardiac disorders			
	Tachycardia		
Vascular disorders			
Hypotension, haematoma			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Epistaxis, haemoptysis			
**G

Xarelto

DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi '.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique ' Liste des excipients '.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)
Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle.

INFORMATIONS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou).
Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ' pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention des ETEV chez des patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou
La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue.
La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique.
- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée.
- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain.

Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP
La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP.
Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP consécutive à des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récidive sous forme de TVP ou d'EP.
Lorsqu'une prévention prolongée des récidives de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récidive de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsque une récidive de TVP ou d'EP est probable au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée.
La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ').

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

Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le jour 21, un lot d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible (voir rubrique 6.5).
En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 - 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg.
En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 10 mg par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de un comprimé par jour.
Le traitement par Xarelto doit être interrompu 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 ' Propriétés pharmacologiques ').

Populations particulières

Insuffisance rénale
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence.
L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubrique ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ' et ' Propriétés pharmacocinétiques ').
- Pour la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique ' Propriétés pharmacocinétiques ').
- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique ' Propriétés pharmacocinétiques ').

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ' , ' Propriétés pharmacodynamiques ' et ' Propriétés pharmacocinétiques ').
Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique
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 ' Contre-indications ' et ' Propriétés pharmacologiques ').

Personnes âgées
Aucun ajustement posologique (voir rubrique ' Propriétés pharmacocinétiques ').

Poids
Aucun ajustement posologique (voir rubrique ' Propriétés pharmacocinétiques ').

Sexe
Aucun ajustement posologique (voir rubrique ' Propriétés pharmacocinétiques ').

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

Mode d'administration
Voie orale.
Les comprimés de Xarelto 10 mg peuvent être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques ' Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ' et ' Propriétés pharmacocinétiques ').
Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale.
Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau (voir rubrique ' Propriétés pharmacocinétiques ').

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique ' Liste des excipients '.
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, dalteparine, 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 ' Posologie et mode d'administration ') 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 ' Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ').
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 ' Propriétés pharmacologiques ').
Grossesse et allaitement (voir rubrique ' Fertilité, grossesse et allaitement ').

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Risque hémorragique
Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Xarelto doivent être soigneusement surveillés 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.
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 majeur de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'initiation du traitement (voir rubrique ' Effets indésirables '). Chez les patients recevant Xarelto pour la prévention des ETEV après une chirurgie orthopédique de la hanche ou de genou, la surveillance peut se faire sous forme d'examens cliniques réguliers, d'une surveillance attentive du drainage de la plaie chirurgicale et de dosages réguliers du taux d'hémoglobine.
Toute chute inexplicable du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.
Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique de routine, 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 ' Propriétés pharmacodynamiques ' et ' Propriétés pharmacocinétiques ').

Insuffisance rénale
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques ' Posologie et mode d'administration ' et ' Propriétés pharmacocinétiques ').
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Xarelto doit être utilisé avec prudence (voir rubrique ' Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ').

Interaction avec d'autres médicaments
L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (tel que le ritonavir). Ces substances activent tout 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 (cf facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement (voir rubrique ' Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ').
Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS) et les 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 ' Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ').

Autres facteurs de risque hémorragique
Comme les autres médicaments antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement, notamment dans les cas suivants :
- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis,
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par ex. maladie inflammatoire chronique des intestins, oesophagite, gastrite et reflux gastro-oesophagien),
- rétinopathie vasculaire,
- bronchectasie ou antécédent de saignement pulmonaire.

Patients porteurs de valves artificielles
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 Xarelto puisse maintenir une anticoagulation appropriée dans cette population de patients. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez ces patients.

Intervention chirurgicale pour une fracture de hanche
L'efficacité et la tolérance du rivaroxaban n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études cliniques chez des patients consécutifs nécessitant une chirurgie pour fracture de hanche.

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 embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou chez les patients éligibles à l'héparine non fractionnée de dose thrombolytique 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 péridurale/lombaire
La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. 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 rachidienne, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels du traitement anticoagulant chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une intervention antithrombotique.
Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la ponction ou de l'anesthésie rachidienne/péridurale et d'un éventuel hématome chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique du rivaroxaban doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible (voir rubrique ' Propriétés pharmacodynamiques ').
Au moins 18 heures doivent s'écouler après la dernière prise de rivaroxaban avant de retirer un cathéter péridural. Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.
En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.
Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales autres qu'une chirurgie programmée de prothèse de la hanche ou du genou
Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto 10 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et reprise 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 ' Propriétés pharmacodynamiques ').

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

Réactions cutanées
Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique, ont été signalées lors de l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique ' Effets indésirables '). Le risque d'apparition de ces réactions chez les patients semble être 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 bullueuse) ou de tout autre signe d'hypersensibilité accompagné de lésions des muqueuses.

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

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp
L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC du rivaroxaban 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 du rivaroxaban 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 majeur 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 activent tout de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (voir rubrique ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ').
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. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ').
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. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente.
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 ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ').
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. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ').
Les données cliniques disponibles avec la dronédarone étant limitées, cette association doit donc être évitée.

Anticoagulants
Après administration concomitante d'enoxaparine (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 ' Contre-indications ' et ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ').

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 sains 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 ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ').

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 QuickINR (Néoplastine) au-delà d'un effet pourvoient 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, 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, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités 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'omeprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les isoformes principaux du CYP, tels que le CYP3A4.
Aucune interaction cliniquement pertinente avec les aliments n'a été observée (voir rubrique ' Posologie et mode d'administration ').

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 ' Propriétés pharmacodynamiques ').

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 ' Données de sécurité préclinique '). Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, le risque potentiel de saignement et le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban, Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique ' Contre-indications '). Les femmes 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 ' Contre-indications '). Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/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 ' Données de sécurité préclinique ').

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 rapportés (voir rubrique ' Effets indésirables '). Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans trèze études de phase III incluant 53 103 patients exposés au rivaroxaban (voir tableau 1).

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

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale du rivaroxaban	Durée maximale du traitement
Prévention des événements 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 événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë	3 997	10 mg	39 jours
Traitement des TVP, de l'EP et prévention des récidives	6 790	Jours 1 - 21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un 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 MCMAP	18 244	5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls	47 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

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

Tableau 2 : tous les saignements et les saignements des 2 anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III termées :

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des événements thromboemboliques veineux (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 événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë	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
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 MCMAP	6,7 pour 100 patient-années	0,15 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 événements indésirables a été utilisée.

Tableau résumant les effets indésirables
Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.
Les fréquences sont définies comme suit :
très fréquent (≥ 1/10)
fréquent (≥ 1/100, <1/10)
peu fréquent (≥ 1/1 000, <1/100)
rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
très rare (< 1/10 000)
fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients des études de phase III

Fréquent	Peu fréquent	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]		
Affections du système immunitaire			
	Réaction allergique, dermatite allergique		
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			
Epistaxis, hémoptysie			
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			
	Insuffisance hépatique	Ictère	
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		
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[A]), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)[A]			Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion
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)	Œdème localisé[A]	
Investigations			
Élévation des transaminases	Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A], des γ-GT[A]	Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT)	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Hémorragie post-opératoire (dont anémie post-opératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante[A]		Pseudoanévrisme vasculaire[C]	

A : effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veine