Xarelto®

87225763

Xarelto®

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xarelto 15 mg film-coated tablets
Xarelto 20 mg film-coated tablets

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 15 mg film-coated tablet contains 15 mg rivaroxaban.
Each 20 mg film-coated tablet contains 20 mg rivaroxaban.

Excipient with known effect:
Each 15 mg film-coated tablet contains 24.13 mg lactose (as monohydrate), see section 'Special warnings and precautions for use'.
Each 20 mg film-coated tablet contains 21.76 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).
15 mg film-coated tablet: red, round biconvex tablets (6 mm diameter, 9 mm radius of curvature) marked with the BAYER-cross on one side and "15" and a triangle on the other side.
20 mg film-coated tablet: brown-red, round biconvex tablets (6 mm diameter, 9 mm radius of curvature) marked with the BAYER-cross on one side and "20" and a triangle on the other side.

CLINICAL PARTICULARS

Therapeutic indications

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors, such as congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischaemic attack.

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 stroke and systemic embolism
The recommended dose is 20 mg once daily, which is also the recommended maximum dose.

Therapy with Xarelto should be continued long term provided the benefit of prevention of stroke and systemic embolism outweighs the risk of bleeding (see section Special warnings and precautions for use).

If a dose is missed 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.

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

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 prevention of stroke and systemic embolism, VKA treatment should be stopped and Xarelto therapy should be initiated when the International Normalized Ratio (INR) is ≤ 3.0.
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, 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 ' Pharmacokinetic 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 ' Pharmacokinetic properties ').

In patients with moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment the following dosage recommendations apply:

- For the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, the recommended dose is 15 mg once daily (see section Pharmacokinetic properties).
- For the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE, patients should be treated with 15 mg twice daily for the first 3 weeks.
  Thereafter, 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.

No dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 - 80 ml/min) (see section ' Pharmacokinetic properties ').

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 ' Pharmacokinetic properties ').

Elderly population
No dose adjustment (see section ' Pharmacokinetic properties ').

Body weight
No dose adjustment (see section ' Pharmacokinetic properties ').

Gender
No dose adjustment (see section ' Pharmacokinetic 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.

Patients undergoing cardioversion
Xarelto can be initiated or continued in patients who may require cardioversion.
For transesophageal echocardiogram (TEE) guided cardioversion in patients not previously treated with anticoagulants, Xarelto treatment should be started at least 4 hours before cardioversion to ensure adequate anticoagulation (see sections Pharmacodynamic properties and Pharmacokinetic properties). **For all patients**, confirmation should be sought prior to cardioversion that the patient has taken Xarelto as prescribed. Decisions on initiation and duration of treatment should take established guideline recommendations for anticoagulant treatment in patients undergoing cardioversion into account.

Patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI (percutaneous coronary intervention) with stent placement
There is limited experience of a reduced dose of 15 mg Xarelto once daily (or 10 mg Xarelto once daily for patients with moderate renal impairment [creatinine clearance 30 – 49 ml/min]) in addition to a P2Y12 inhibitor for a maximum of 12 months in patients with non-valvular atrial fibrillation who require oral anticoagulation and undergo PCI with stent placement (see sections Special warnings and precautions for use and Pharmacodynamic properties).

Method of administration
For oral use.
Xarelto 15 mg and 20 mg tablets are to be taken with food (see section ' Pharmacokinetic 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. After the administration of crushed Xarelto 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should be immediately followed by food.
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. After the administration of crushed Xarelto 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should then be immediately followed by enteral feeding (see section ' Pharmacokinetic 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 ' Pharmacokinetic 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.

Haemorrhagic 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, 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.

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 ' Undesirable effects ').

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 ' Pharmacokinetic properties '). Xarelto should be used with caution in patients with renal impairment concomitantly receiving other medicinal products which increase rivaroxaban plasma concentrations (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 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
Rivaroxaban should not be used for thromboprophylaxis in patients having recently undergone transcatheter aortic valve replacement (TAVR).
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.

Patients with antiphospholipid syndrome
Direct acting Oral Anticoagulants (DOACs) including rivaroxaban are not recommended for patients with a history of thrombosis who are diagnosed with antiphospholipid syndrome. In particular for patients that are triple positive (for lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies), treatment with DOACs could be associated with increased rates of recurrent thrombotic events compared with vitamin K antagonist therapy.

Patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement
Clinical data are available from an interventional study with the primary objective to assess safety in patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement. Data on efficacy in this population are limited (see sections Posology and method of administration and Pharmacodynamic properties). No data are available for such patients with a history of stroke/TIA.

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. There is no clinical experience with the use of 15 mg or 20 mg rivaroxaban in these situations.
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. However, the exact timing to reach a sufficiently low anticoagulant effect in each patient is not known.
For the removal of an epidural catheter and based on the general PK characteristics at least 2x half-life, i.e. at least 18 hours in young patients and 26 hours in elderly patients should elapse after the last administration of rivaroxaban (see section ' Pharmacokinetic properties '). 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
If an invasive procedure or surgical intervention is required, Xarelto 15 mg/ Xarelto 20 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 ' Pharmacokinetic properties ').

Elderly population
Increasing age may increase haemorrhagic risk (see section ' Pharmacokinetic 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 ' Undesirable effects '). 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 Cmax, 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 Cmax. 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 Cmax. 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 CRmax 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 CRmax 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 Cmax. 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 concomitantly used 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 Ctrough 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.

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 ' Undesirable effects '). 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 53103 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[B]), 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[A], increased LDH[A], 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 ' Overdose ' 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 '). Menstrual bleeding may be intensified and/or prolonged. Haemorrhagic 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 ' Pharmacokinetic properties '). Management should be individualised 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 medicinal 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 (r 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 receiving rivaroxaban for treatment of DVT and PE and prevention of recurrence, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 2 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) for 15 mg rivaroxaban twice daily ranged from 17 to 32 s and for 20 mg rivaroxaban once daily from 15 to 30 s. At trough (8 - 16 h after tablet intake) the 5/95 percentiles for 15 mg twice daily ranged from 14 to 24 s and for 20 mg once daily (18 - 30 h after tablet intake) from 13 to 20 s.
In patients with non-valvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 1 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) in patients treated with 20 mg once daily ranged from 14 to 40 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 10 to 50 s. At trough (16 - 36 h after tablet intake) the 5/95 percentiles in patients treated with 20 mg once daily ranged from 12 to 26 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 12 to 26 s.
In a clinical pharmacology study on the reversal of rivaroxaban pharmacodynamics in healthy adult subjects (n=22), the effects of single doses (50 IU/kg) of two different types of PCCs, a 3-factor PCC (Factors II, IX and X) and a 4-factor PCC (Factors II, VII, IX and X) were assessed. The 3-factor PCC reduced mean Neoplastin PT values by approximately 1.0 second within 30 minutes, compared to reductions of approximately 3.5 seconds observed with the 4-factor PCC. In contrast, the 3-factor PCC had a greater and more rapid overall effect on reversing changes in endogenous thrombin generation than the 4-factor PCC (see section ' Overdose ').
The activated partial thromboplastin time (aPTT) and HepTest are also prolonged dose-dependently; however, they are not recommended to assess the pharmacodynamic effect of rivaroxaban. There is no need for monitoring of coagulation parameters during treatment with rivaroxaban in clinical routine. However, if clinically indicated rivaroxaban levels can be measured by calibrated quantitative anti-factor Xa tests (see section ' Pharmacokinetic properties ').

Clinical efficacy and safety
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation
The Xarelto clinical program was designed to demonstrate the efficacy of Xarelto for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation.
In the pivotal double-blind ROCKET AF study, 14,264 patients were assigned either to Xarelto 20 mg once daily (15 mg once daily in patients with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or to warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0). The median time on treatment was 19 months and overall treatment duration was up to 41 months.
34.9% of patients were treated with acetylsalicylic acid and 11.4% were treated with class III antiarrhythmic including amiodarone.
Xarelto was non-inferior to warfarin for the primary composite endpoint of stroke and non-CNS systemic embolism. In the per-protocol population on treatment, stroke or systemic embolism occurred in 188 patients on rivaroxaban (1.71% per year) and 241 on warfarin (2.16% per year) (HR 0.79; 95% CI, 0.66 – 0.96; P<0.001 for non-inferiority). Among all randomised patients analysed according to ITT, primary events occurred in 269 on rivaroxaban (2.12% per year) and 306 on warfarin (2.42% per year) (HR 0.88; 95% CI, 0.74 – 1.03; P<0.001 for non-inferiority; P=0.117 for superiority). Results for secondary endpoints as tested in hierarchical order in the ITT analysis are displayed in Table 4.
Among patients in the warfarin group, INR values were within the therapeutic range (2.0 to 3.0) a mean of 55% of the time (median, 58%; interquartile range, 43 to 71). The effect of rivaroxaban did not differ across the level of centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 - 3.0) in the equally sized quartiles (P=0.74 for interaction). Within the highest quartile according to centre, the hazard ratio with rivaroxaban versus warfarin was 0.74 (95% CI, 0.49 - 1.12).
The incidence rates for the principal safety outcome (major and non-major clinically relevant bleeding events) were similar for both treatment groups (see Table 5).

Table 4: Efficacy results from phase III ROCKET AF

Study population	ITT analyses of efficacy in patients with non-valvular atrial fibrillation		
Treatment dosage	Xarelto 20 mg od (15 mg od in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)	Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)	Hazard ratio (95% CI) p-value, test for superiority
Stroke and non-CNS systemic embolism	269 (2.12)	306 (2.42)	0.88 (0.74 - 1.03) 0.117
Stroke, non-CNS systemic embolism and vascular death	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84 - 1.05) 0.265
Stroke, non-CNS systemic embolism, vascular death and myocardial infarction	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83 - 1.03) 0.158
Stroke	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76 - 1.07) 0.221
Non-CNS systemic embolism	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42 - 1.32) 0.308
Myocardial infarction	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72 - 1.16) 0.464

Table 5: Safety results from phase III ROCKET AF

Study population	Patients with non-valvular atrial fibrillationa)		
Treatment dosage	Xarelto 20 mg once a day (15 mg once a day in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)	Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)	Hazard ratio (95% CI) p-value
Major and non-major clinically relevant bleeding events	1,475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0.96 - 1.11) 0.442
Major bleeding events	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90 - 1.20) 0.576
Death due to bleeding*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003
Critical organ bleeding*	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53 - 0.91) 0.007
Intracranial haemorrhage*	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47 - 0.93) 0.019
Haemoglobin drop*	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03 - 1.44) 0.019
Transfusion of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood*	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01 - 1.55) 0.044
Non-major clinically relevant bleeding events	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)	1.04 (0.96 - 1.13) 0.345
All cause mortality	208 (1.87)	250 (2.21)	0.85 (0.70 - 1.02) 0.073

a) Safety population, on treatment
* Nominally significant

In addition to the phase III ROCKET AF study, a prospective, single-arm, post-authorization, non-interventional, open-label cohort study (XANTUS) with central outcome adjudication including thromboembolic events and major bleeding has been conducted. 6,785 patients with non-valvular atrial fibrillation were enrolled for prevention of stroke and non-central nervous system (CNS) systemic embolism in clinical practice. The mean CHADS2 and HAS-BLED scores were both 2.0 in XANTUS, compared to a mean CHADS2 and HAS-BLED score of 3.5 and 2.8 in ROCKET AF, respectively. Major bleeding occurred in 2.1 per 100 patient years. Fatal haemorrhage was reported in 0.2 per 100 patient years and intracranial haemorrhage in 0.4 per 100 patient years. Stroke or non-CNS systemic embolism was recorded in 0.8 per 100 patient years.
These observations in clinical practice are consistent with the established safety profile in this indication.

Patients undergoing cardioversion
A prospective, randomized, open-label, multicenter, exploratory study with blinded endpoint evaluation (X-VERT) was conducted in 1504 patients (oral anticoagulant naive and pre-treated) with non-valvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion to compare rivaroxaban with dose-adjusted VKA (randomized 2:1), for the prevention of cardiovascular events. TEE- guided (1 - 5 days of pre-treatment) or conventional cardioversion (at least three weeks of pre-treatment) strategies were employed. The primary efficacy outcome (all stroke, transient ischemic attack, non-CNS systemic embolism, MI and cardiovascular death) occurred in 5 (0.5 %) patients in the rivaroxaban group (n = 978) and 5 (1.0 %) patients in the VKA group (n = 492; RR 0.50; 95 % CI 0.15-1.73; modified ITT population). The principal safety outcome (major bleeding) occurred in 6 (0.6 %) and 4 (0.8 %) patients in the rivaroxaban (n = 988) and VKA (n = 499) groups, respectively (RR 0.76; 95 % CI 0.21-2.67; safety population). This exploratory study showed comparable efficacy and safety between rivaroxaban and VKA treatment groups in the setting of cardioversion.

Patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement
A randomized, open-label, multicenter study (PIONEER AF-PCI) was conducted in 2124 patients with non-valvular atrial fibrillation who underwent PCI with stent placement for primary atherosclerotic disease to compare safety of two rivaroxaban regimens and one VKA regimen. Patients were randomly assigned in a 1:1:1 fashion for an overall 12-month-therapy. Patients with a history of stroke or TIA were excluded.
Group 1 received rivaroxaban 15 mg once daily (10 mg once daily in patients with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) plus P2Y12 inhibitor. Group 2 received rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus DAPT (dual antiplatelet therapy i.e. clopidogrel 75 mg [or alternate P2Y12 inhibitor] plus low-dose acetylsalicylic acid [ASA]) for 1, 6 or 12 months followed by rivaroxaban 15 mg (or 10 mg for subjects with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) once daily plus low-dose ASA. Group 3 received dose-adjusted VKA plus DAPT for 1, 6 or 12 months followed by dose-adjusted VKA plus low-dose ASA.
The primary safety endpoint, clinically significant bleeding events, occurred in 109 (15.7%), 117 (16.6%), and 167 (24.0%) subjects in group 1, group 2 and group 3, respectively (HR 0.59; 95% CI 0.47-0.76; p<0.001, and HR 0.63; 95% CI 0.50-0.80; p<0.001, respectively). The secondary endpoint (composite of cardiovascular events CV death, MI, or stroke) occurred in 41 (5.9%), 36 (5.1%), and 36 (5.2%) subjects in the group 1, group 2 and group 3, respectively. Each of the rivaroxaban regimens showed a significant reduction in clinically significant bleeding events compared to the VKA regimen in patients with non-valvular atrial fibrillation who underwent a PCI with stent placement.
The primary objective of PIONEER AF-PCI was to assess safety. Data on efficacy (including thromboembolic events) in this population are limited.

Treatment of DVT, PE and prevention of recurrent DVT and PE
The Xarelto clinical program was designed to demonstrate the efficacy of Xarelto in the initial and continued treatment of acute DVT and PE and prevention of recurrence.
Over 12,800 patients were studied in four randomised controlled phase III clinical studies (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension and Einstein Choice) and additionally a predefined pooled analysis of the Einstein DVT and Einstein PE studies was conducted. The overall combined treatment duration in all studies was up to 21 months.
In Einstein DVT 3,449 patients with acute DVT were studied for the treatment of DVT and the prevention of recurrent DVT and PE (patients who presented with symptomatic PE were excluded from this study). The treatment duration was for 3, 6 or 12 months depending on the clinical judgement of the investigator.
For the initial 3 week treatment of acute DVT 15 mg rivaroxaban was administered twice daily. This was followed by 20 mg rivaroxaban once daily.
In Einstein PE, 4,832 patients with acute PE were studied for the treatment of PE and the prevention of recurrent DVT and PE. The treatment duration was for 3, 6 or 12 months depending on the clinical judgement of the investigator.
For the initial treatment of acute PE 15 mg rivaroxaban was administered twice daily for three weeks. This was followed by 20 mg rivaroxaban once daily.
In both the Einstein DVT and the Einstein PE study, the comparator treatment regimen consisted of enoxaparin administered for at least 5 days in combination with vitamin K antagonist treatment until the PT/INR was in therapeutic range (^{3} 2.0). Treatment was continued with a vitamin K antagonist dose-adjusted to maintain the PT/INR values within the therapeutic range of 2.0 to 3.0.
In Einstein Extension 1,197 patients with DVT or PE were studied for the prevention of recurrent DVT and PE. The treatment duration was for an additional 6 or 12 months in patients who had completed 6 to 12 months of treatment for venous thromboembolism depending on the clinical judgment of the investigator. Xarelto 20 mg once daily was compared with placebo.
Einstein DVT, PE and Extension used the same pre-defined primary and secondary efficacy outcomes. The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent VTE defined as the composite of recurrent DVT or fatal or non-fatal PE. The secondary efficacy outcome was defined as the composite of recurrent DVT, non-fatal PE and all cause mortality.
In Einstein Choice, 3,396 patients with confirmed symptomatic DVT and/or PE who completed 6-12 months of anticoagulant treatment were studied for the prevention of fatal PE or non-fatal symptomatic recurrent DVT or PE. Patients with an indication for continued therapeutic-dosed anticoagulation were excluded from the study. The treatment duration was up to 12 months depending on the individual randomization date (median: 351 days). Xarelto 20 mg once daily and Xarelto 10 mg once daily were compared with 100 mg acetylsalicylic acid once daily.
The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent VTE defined as the composite of recurrent DVT or fatal or non-fatal PE.
In the Einstein DVT study (see Table 4) rivaroxaban was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary efficacy outcome (p < 0.0001 (test for non-inferiority); hazard ratio: 0.680 (0.443 - 1.042), p=0.076 (test for superiority)). The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) was reported with a hazard ratio of 0.67 ((95% CI: 0.47 - 0.95), nominal p value p=0.027) in favour of rivaroxaban. INR values were within the therapeutic range a mean of 60.3% of the time for the mean treatment duration of 189 days, and 55.4%, 60.1%, and 62.8% of the time in the 3-, 6-, and 12-month intended treatment duration groups, respectively. In the enoxaparin/VKA group, there was no clear relation between the level of mean centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 – 3.0) in the equally sized tertiles and the incidence of the recurrent VTE (P=0.932 for interaction). Within the highest tertile according to centre, the hazard ratio with rivaroxaban versus warfarin was 0.69 (95% CI: 0.35 - 1.35).
The incidence rates for the primary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) as well as the secondary safety outcome (major bleeding events) were similar for both treatment groups.

Table 6: Efficacy and safety results from phase III Einstein DVT and Einstein PE

Study population	3,449 patients with symptomatic acute deep vein thrombosis	
Treatment dosage and duration	Xarelto[a)] 3, 6 or 12 months N=1,731	Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 or 12 months N=1,718
Symptomatic recurrent VTE*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
Symptomatic recurrent PE	20 (1.2%)	18 (1.0%)
Symptomatic recurrent DVT	14 (0.8%)	28 (1.6%)
Symptomatic PE and DVT	1 (0.1%)	0
Fatal PE/Death where PE cannot be ruled out	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Major bleeding events	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily
b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA
* p < 0.0001 (non-inferiority to a prespecified hazard ratio of 2.0); hazard ratio: 0.680 (0.443 - 1.042), p=0.076 (superiority)

In the Einstein PE study (see Table 5) rivaroxaban was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary efficacy outcome (p=0.0026 (test for non-inferiority); hazard ratio: 1.123 (0.749 – 1.684)). The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) was reported with a hazard ratio of 0.849 ((95% CI: 0.633 - 1.139), nominal p value p= 0.275). INR values were within the therapeutic range a mean of 63% of the time for the mean treatment duration of 215 days, and 57%, 62%, and 65% of the time in the 3-, 6-, and 12-month intended treatment duration groups, respectively. In the enoxaparin/VKA group, there was no clear relation between the level of mean centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 – 3.0) in the equally sized tertiles and the incidence of the recurrent VTE (p=0.082 for interaction). Within the highest tertile according to centre, the hazard ratio with rivaroxaban versus warfarin was 0.642 (95% CI: 0.277 - 1.484).
The incidence rates for the primary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) were slightly lower in the rivaroxaban treatment group (10.3% (249/2412)) than in the enoxaparin/VKA treatment group (11.4% (274/2405)). The incidence of the secondary safety outcome (major bleeding events) was lower in the rivaroxaban group (1.1% (26/2412)) than in the enoxaparin/VKA group (2.2% (52/2405)) with a hazard ratio 0.493 (95% CI: 0.308 - 0.789).

Table 7: Efficacy and safety results from phase III Einstein PE

Study population	4,832 patients with an acute symptomatic PE	
Treatment dosage and duration	Xarelto[a)] 3, 6 or 12 months N=2,419	Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 or 12 months N=2,413
Symptomatic recurrent VTE*	50 (2.1%)	44 (1.8%)
Symptomatic recurrent PE	23 (1.0%)	20 (0.8%)
Symptomatic recurrent DVT	18 (0.7%)	17 (0.7%)
Symptomatic PE and DVT	0	2 (<0.1%)
Fatal PE/Death where PE cannot be ruled out	11 (0.5%)	7 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Major bleeding events	26 (1.1%)	52 (2.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily
b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA
* p < 0.0026 (non-inferiority to a prespecified hazard ratio of 2.0); hazard ratio: 1.123 (0.749 – 1.684)

A prespecified pooled analysis of the outcome of the Einstein DVT and PE studies was conducted (see Table 8).

Table 8: Efficacy and safety results from pooled analysis of phase III Einstein DVT and Einstein PE

Study population	8,281 patients with an acute symptomatic DVT or PE	
Treatment dosage and duration	Xarelto[a)] 3, 6 or 12 months N=4,150	Enoxaparin/VKA[b)] 3, 6 or 12 months N=4,131
Symptomatic recurrent VTE*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
Symptomatic recurrent PE	43 (1.0%)	38 (0.9%)
Symptomatic recurrent DVT	32 (0.8%)	45 (1.1%)
Symptomatic PE and DVT	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Fatal PE/Death where PE cannot be ruled out	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Major bleeding events	40 (1.0%)	72 (1.7%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily
b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA
* p < 0.0001 (non-inferiority to a prespecified hazard ratio of 1.75); hazard ratio: 0.886 (0.661 – 1.186)

The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) of the pooled analysis was reported with a hazard ratio of 0.771 ((95% CI: 0.614 – 0.967), nominal p value p= 0.0244).
In the Einstein Extension study (see Table 7) rivaroxaban was superior to placebo for the primary and secondary efficacy outcomes. For the primary safety outcome (major bleeding events) there was a non-significant numerically higher incidence rate for patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily compared to placebo. The secondary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) showed higher rates for patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily compared to placebo.

Table 9: Efficacy and safety results from phase III Einstein Extension

Study population	1,197 patients continued treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism	
Treatment dosage and duration	Xarelto[a)] 6 or 12 months N=602	Placebo 6 or 12 months N=594
Symptomatic recurrent VTE*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
Symptomatic recurrent PE	2 (0.3%)	13 (2.2%)
Symptomatic recurrent DVT	5 (0.8%)	31 (5.2%)
Fatal PE/Death where PE cannot be ruled out	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Major bleeding events	4 (0.7%)	0 (0.0%)
Clinically relevant non-major bleeding	32 (5.4%)	7 (1.2%)

a) Rivaroxaban 20 mg once daily
* p < 0.0001 (superiority), hazard ratio: 0.185 (0.087 - 0.393)

In the Einstein Choice study (see Table 8) Xarelto 20 mg and 10 mg were both superior to 100 mg acetylsalicylic acid for the primary efficacy outcome. The principal safety outcome (major bleeding events) was similar for patients treated with Xarelto 20 mg and 10 mg once daily compared to 100 mg acetylsalicylic acid.

Table 10: Efficacy and safety results from phase III Einstein Choice

Study population	3,396 patients continued prevention of recurrent venous thromboembolism		
Treatment dosage	Xarelto 20 mg od N=1,107	Xarelto 10 mg od N=1,127	ASA 100 mg od N=1,131
Treatment duration median [interquartile range]	349 [189-362] days	353 [190-362] days	350 [186-362] days
Symptomatic recurrent VTE	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (' Special warnings and precautions for use '%)
Symptomatic recurrent PE	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
Symptomatic recurrent DVT	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
Symptomatic recurrent VTE, MI, stroke, or non-CNS systemic embolism	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Major bleeding events	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Clinically relevant non-major bleeding	30 (2.7)	22 (2.0)	20 (1.8)
Symptomatic recurrent VTE or major bleeding (net clinical benefit)	23 (2.1%)+	17 (1.5%)++	53 (4.7%)

* p<0.001 (superiority) Xarelto 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.34 (0.20–0.59)
** p<0.001 (superiority) Xarelto 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.26 (0.14–0.47)
\+ Xarelto 20 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.44 (0.27–0.71), p=0.0009 (nominal)
++ Xarelto 10 mg od vs. ASA 100 mg od; HR=0.32 (0.18–0.55), p<0.0001 (nominal)

In addition to the phase III EINSTEIN program, a prospective, non-interventional, open-label cohort study (XALIA) with central outcome adjudication including recurrent VTE, major bleeding and death has been conducted. 5,142 patients with acute DVT were enrolled to investigate the long-term safety of rivaroxaban compared with standard-of-care anticoagulation therapy in clinical practice. Rates of major bleeding, recurrent VTE and all-cause mortality for rivaroxaban were 0.7%, 1.4% and 0.5%, respectively. There were differences in patient baseline characteristics including age, cancer and renal impairment. A pre-specified propensity score stratified analysis was used to adjust for measured baseline differences but residual confounding may, in spite of this, influence the results. Adjusted hazard ratios comparing rivaroxaban and standard-of-care for major bleeding, recurrent VTE and all-cause mortality were 0.77 (95% CI 0.40 - 1.50), 0.91 (95% CI 0.54 - 1.54) and 0.51 (95% CI 0.24 - 1.07), respectively.
These results in clinical practice are consistent with the established safety profile in this indication.

Patients with high risk triple positive antiphospholipid syndrome
In an investigator sponsored, randomized open-label multicenter study with blinded endpoint adjudication, rivaroxaban was compared to warfarin in patients with a history of thrombosis, diagnosed with antiphospholipid syndrome and at high risk for thromboembolic events (positive for all 3 antiphospholipid tests: lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies). The trial was terminated prematurely after the enrolment of 120 patients due to an excess of events among patients in the rivaroxaban arm. Mean follow-up was 569 days. 59 patients were randomized to rivaroxaban 20 mg (15 mg for patients with creatinine clearance (CrCl) <50 mL/min) and 61 to warfarin (INR 2.0-3.0). Thromboembolic events occurred in 12% of patients randomized to rivaroxaban (4 ischaemic strokes and 3 myocardial infarctions). No events were reported in patients randomized to warfarin. Major bleeding occurred in 4 patients (7%) of the rivaroxaban group and 2 patients (3%) of the warfarin group.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Xarelto in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of thromboembolic events. The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Xarelto in all subsets of the paediatric population in the prevention of thromboembolic events (see section ' Posology and method of administration ' for information on paediatric use).

Pharmacokinetic properties

Absorption
Rivaroxaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (Cmax) appearing 2 - 4 hours after tablet intake.
Oral absorption of rivaroxaban is almost complete and oral bioavailability is high (80 - 100%) for the 2.5 mg and 10 mg tablet dose, irrespective of fasting/fed conditions. Intake with food does not affect rivaroxaban AUC or Cmax at the 2.5 mg and 10 mg dose.
Due to a reduced extent of absorption an oral bioavailability of 66% was determined for the 20 mg tablet under fasting conditions. When Xarelto 20 mg tablets are taken together with food increases in mean AUC by 39% were observed when compared to tablet intake under fasting conditions, indicating almost complete absorption and high oral bioavailability. Xarelto 15 mg and 20 mg are to be taken with food (see section ' Posology and method of administration ').
Rivaroxaban pharmacokinetics are approximately linear up to about 15 mg once daily in fasting state. Under fed conditions Xarelto 10 mg, 15 mg and 20 mg tablets demonstrated dose-proportionality. At higher doses rivaroxaban displays dissolution limited absorption with decreased bioavailability and decreased absorption rate with increased dose.
Variability in rivaroxaban pharmacokinetics is moderate with inter-individual variability (CV%) ranging from 30% to 40%.
Absorption of rivaroxaban is dependent on the site of its release in the gastrointestinal tract. A 29% and 56% decrease in AUC and Cmax compared to tablet was reported when rivaroxaban granulate is released in the proximal small intestine. Exposure is further reduced when rivaroxaban is released in the distal small intestine, or ascending colon. Therefore, administration of rivaroxaban distal to the stomach should be avoided since this can result in reduced absorption and related rivaroxaban exposure.
Bioavailability (AUC and Cmax) was comparable for 20 mg rivaroxaban administered orally as a crushed tablet mixed in apple puree, or suspended in water and administered via a gastric tube followed by a liquid meal, compared to a whole tablet. Given the predictable, dose-proportional pharmacokinetic profile of rivaroxaban, the bioavailability results from this study are likely applicable to lower rivaroxaban doses.

Distribution
Plasma protein binding in humans is high at approximately 92 % to 95 %, with serum albumin being the main binding component. The volume of distribution is moderate with Vss being approximately 50 litres.

Biotransformation and elimination
Of the administered rivaroxaban dose, approximately 2/3 undergoes metabolic degradation, with half then being eliminated renally and the other half eliminated by the faecal route. The final 1/3 of the administered dose undergoes direct renal excretion as unchanged active substance in the urine, mainly via active renal secretion.
Rivaroxaban is metabolised via CYP3A4, CYP2J2 and CYP-independent mechanisms. Oxidative degradation of the morpholinone moiety and hydrolysis of the amide bonds are the major sites of biotransformation. Based on *in vitro* investigations rivaroxaban is a substrate of the transporter proteins P-gp (P-glycoprotein) and Bcrp (breast cancer resistance protein).
Unchanged rivaroxaban is the most important compound in human plasma, with no major or active circulating metabolites being present. With a systemic clearance of about 10 l/h, rivaroxaban can be classified as a low-clearance substance. After intravenous administration of a 1 mg dose the elimination half-life is about ' Interaction with other medicinal products and other forms of interaction ' hours. After oral administration the elimination becomes absorption rate limited. Elimination of rivaroxaban from plasma occurs with terminal half-lives of 5 to 9 hours in young individuals, and with terminal half-lives of 11 to 13 hours in the elderly.

Special populations

Gender
There were no clinically relevant differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between male and female patients.

Elderly population
Elderly patients exhibited higher plasma concentrations than younger patients, with mean AUC values being approximately 1.5 fold higher, mainly due to reduced (apparent) total and renal clearance. No dose adjustment is necessary.

Different weight categories
Extremes in body weight (< 50 kg or > 120 kg) had only a small influence on rivaroxaban plasma concentrations (less than 25 %). No dose adjustment is necessary.

Inter-ethnic differences
No clinically relevant inter-ethnic differences among Caucasian, African-American, Hispanic, Japanese or Chinese patients were observed regarding rivaroxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Hepatic impairment
Cirrhotic patients with mild hepatic impairment (classified as Child Pugh A) exhibited only minor changes in rivaroxaban pharmacokinetics (1.2 fold increase in rivaroxaban AUC on average), nearly comparable to their matched healthy control group. In cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (classified as Child Pugh B), rivaroxaban mean AUC was significantly increased by 2.3 fold compared to healthy volunteers. Unbound AUC was increased 2.6 fold. These patients also had reduced renal elimination of rivaroxaban, similar to patients with moderate renal impairment. There are no data in patients with severe hepatic impairment.
The inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 2.6 in patients with moderate hepatic impairment as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 2.1. Patients with moderate hepatic impairment were more sensitive to rivaroxaban resulting in a steeper PK/PD relationship between concentration and PT. 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 section ' Contraindications ').

Renal impairment
There was an increase in rivaroxaban exposure correlated to decrease in renal function, as assessed via creatinine clearance measurements. In individuals with mild (creatinine clearance 50 - 80 ml/min), moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) and severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment, rivaroxaban plasma concentrations (AUC) were increased 1.4, 1.5 and 1.6 fold respectively. Corresponding increases in pharmacodynamic effects were more pronounced. In individuals with mild, moderate and severe renal impairment the overall inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 1.5, 1.9 and 2.0 respectively as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 1.3, 2.2 and 2.4 respectively. There are no data in patients with creatinine clearance < 15 ml/min.
Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.
Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min. Xarelto is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min (see section ' Special warnings and precautions for use ').

Pharmacokinetic data in patients
In patients receiving rivaroxaban for treatment of acute DVT 20 mg once daily the geometric mean concentration (90% prediction interval) 2 - 4 h and about 24 h after dose (roughly representing maximum and minimum concentrations during the dose interval) was 215 (22 - 535) and 32 (6 - 239) µg/l, respectively.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship
The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship between rivaroxaban plasma concentration and several PD endpoints (factor Xa inhibition, PT, aPTT, Heptest) has been evaluated after administration of a wide range of doses (5 - 30 mg twice a day). The relationship between rivaroxaban concentration and factor Xa activity was best described by an Emax model. For PT, the linear intercept model generally described the data better. Depending on the different PT reagents used, the slope differed considerably. When Neoplastin PT was used, baseline PT was about 13 s and the slope was around 3 to 4 s/(100 µg/l). The results of the PK/PD analyses in Phase II and III were consistent with the data established in healthy subjects.

Paediatric population
Safety and efficacy have not been established for children and adolescents up to 18 years.

Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single dose toxicity, phototoxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and juvenile toxicity.
Effects observed in repeat-dose toxicity studies were mainly due to the exaggerated pharmacodynamic activity of rivaroxaban. In rats, increased IgG and IgA plasma levels were seen at clinically relevant exposure levels.
In rats, no effects on male or female fertility were seen. Animal studies have shown reproductive toxicity related to the pharmacological mode of action of rivaroxaban (e.g. haemorrhagic complications). Embryo-foetal toxicity (post-implantation loss, retarded/progressed ossification, hepatic multiple light coloured spots) and an increased incidence of common malformations as well as placental changes were observed at clinically relevant plasma concentrations. In the pre- and post-natal study in rats, reduced viability of the offspring was observed at doses that were toxic to the dams.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

List of excipients

Tablet core:
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Hypromellose 2910
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Film-coat:
Macrogol 3350
Hypromellose 2910
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide red (E 172)

Incompatibilities

None Known

Special precautions for storage

Store below 30°C
Keep out of reach of children
Only on Prescription

Nature and contents of the outer packaging

Xarelto 15mg tablets
Blister PP/Alu :14's tablets
Xarelto 20mg tablets
Blister PP/Alu :14's tablets

Instruction for Handling

None

Manufactured by

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

Date of revision of last text

29.01.2020 Ref BEC 15318 + 15674 (xCCDS # 10+11)

Bayer

PMR 87225763 (imhaj/00-C) Pantone: Black, 266

514x910-16871_15923

Xarelto®

DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 15 mg comprimé pelliculé
Xarelto 20 mg comprimé pelliculé

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 15 mg de rivaroxaban.
Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 20 mg de rivaroxaban.
Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi '.
Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 21,76 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 pelliculé de 15 mg : comprimé rouge, rond, 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 « 15 » et d'un triangle.
Comprimé pelliculé de 20 mg : comprimé brun-rouge, rond, 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 « 20 » et d'un triangle.

INFORMATIONS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

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

La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour.
Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP

La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP.
Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récidive sous forme de TVP ou d'EP.
Lorsqu'une prévention prolongée des récidives de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récidive de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récidive de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec 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

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 20 mg par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto

Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : 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 ≤ 3,0.
Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'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 ' Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ').

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.
En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques ' Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ' et ' Propriétés pharmacocinétiques ').

Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto

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

Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux

La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. 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 rubriques ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ' et ' 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 posologies recommandées sont les suivantes :

- Pour la prévention des AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour (voir la section propriétés pharmacocinétiques).
- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.
  Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à 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.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique ' Propriétés pharmacocinétiques ').

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 pharmacocinétiques ').

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.

Patients bénéficiant d'une cardioversion

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

Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent

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

Mode d'administration

Voie orale.
Les comprimés de Xarelto 15 mg et 20 mg comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique ' 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. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.
Le comprimé de Xarelto écrasé peut 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. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (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, 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 ' 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 pharmacocinétiques ').
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 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.
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 ' Effets indésirables ').
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 ' 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 augmentées de manière significative (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 insuffisants rénaux 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 (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 ' 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 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 antécédents de saignement pulmonaire.

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

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) contenant du rivaroxaban/de l'apixaban/de l'édoxaban/du dabigatran étexilate ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs à ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent

Les données cliniques disponibles sont issues d'une étude interventionnelle dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent. Les données d'efficacité dans cette population sont limitées (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacodynamiques). Aucune donnée n'est disponible chez ce type de patient avec un antécédent d'AVC/AIT.

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 péridurale/lombaire

La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters péridurals à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 15 mg ou 20 mg dans ces situations.
Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible. Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu.
Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péridural, il doit s'écouler au moins 2 fois la demi-vie du produit, c'est-à-dire, chez les patients jeunes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (voir rubrique ' Propriétés pharmacocinétiques ').
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

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto 15 mg/Xarelto 20 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose 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 pharmacocinétiques ').

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 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 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 et de 1,7 fois la valeur moyenne de la Cmax 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 Cmax 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 ' 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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'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 ' 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 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' 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 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 Cmin 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'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 ' 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 intrinsèque 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/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 ' 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 été 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 treize études de phase III incluant 53103 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	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 événements thromboemboliques veineux 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
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 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

* 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 : Taux de survenue des saignements et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées :

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des évènements 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 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
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**

* 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

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, < 1/1000)
très rare (< 1/10000)
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 dans les 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			
Épistaxis, 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[B]), 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)	Oedème 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 postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante[A]		Pseudoanévrisme vasculaire[C]	

A : effets observés dans la 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 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. Étant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau.

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 ' Surdosage ', 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 ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ', 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, 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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Surdosage

De rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 600 mg ont été signalés sans aucune complication hémorragique ou autre effet indésirable. 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.
Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est disponible.
L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.
Prise en charge des saignements
En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures (voir rubrique ' Propriétés pharmacocinétiques '). 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 personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (voir rubrique ' Propriétés pharmacodynamiques ').
Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu. Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique et aucune donnée sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'aprotinine chez les personnes traitées par le rivaroxaban. 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. Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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 (Rapport International Normalisé) 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 entraîné une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique ' Surdosage ').
Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique ' Propriétés pharmacocinétiques ').

Efficacité et sécurité cliniques

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

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire.
Lors de l'étude pivot en double aveugle ROCKET AF, 14 264 patients ont reçu soit Xarelto à 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 - 49 ml/min) soit de la warfarine dont la dose a été ajustée pour atteindre un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0). La durée médiane de traitement a été de 19 mois et la durée globale de traitement a atteint jusqu'à 41 mois.
34,9 % des patients ont été traités par acide acétylsalicylique et 11,4 % par des anti-arythmiques de classe III, dont l'amiodarone.
Xarelto a été non-inférieur à la warfarine quant à la fréquence de survenue des AVC et des embolies systémiques hors SNC (critère principal d'efficacité composite). Au sein de la population per protocole sous traitement, un évènement du critère principal d'efficacité, AVC ou embolie systémique, est survenu chez 188 patients sous rivaroxaban (1,71 % par an) et chez 241 patients sous warfarine (2,16 % par an) (HR 0,79 ; IC à 95%, 0,66-0,96 ; *p<0,001* pour la non-infériorité). Parmi tous les patients randomisés et analysés en intention de traiter, un évènement du critère principal d'efficacité est survenu chez 269 patients sous rivaroxaban (2,12% par an) et chez 306 patients sous warfarine (2,42% par an) (HR 0,88 ; IC à 95%, 0,74-1,03 ; *p<0,001* pour la non infériorité ; *p=0,117* pour la supériorité). Les résultats pour les critères secondaires d'efficacité, testés par ordre hiérarchique au cours de l'analyse de la population en ITT sont présentés dans le tableau 4.
Parmi les patients du groupe warfarine, les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique (2,0 à 3,0) durant 55 % du temps en moyenne (médiane 58 % ; interquartiles 43 et 71). L'effet du rivaroxaban a été homogène au sein des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% de temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR: 2,0 - 3,0), en quartiles de taille égale (p d'interaction =0,74). Concernant les centres du quartile le plus élevé, le hazard ratio du rivaroxaban versus warfarine était de 0,74 (IC à 95 %, 0,49 à 1,12).
Les taux d'incidence des évènements constituant le critère principal de tolérance (évènements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents) ont été similaires dans les deux groupes de traitement (voir tableau 5).

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

Population de l'étude	Analyse de l'efficacité au sein de la population en ITT - Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire		
Posologie	Xarelto 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Warfarine ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Hazard Ratio (IC à 95 %) Valeur de *p*, test de supériorité
AVC et embolies systémiques hors SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
AVC, embolies systémiques hors SNC et décès d'origine vasculaire	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
AVC, embolies systémiques hors SNC, décès d'origine vasculaire et infarctus du myocarde	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
AVC	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolies systémiques hors SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarctus du myocarde	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tableau 5 : Données de tolérance de l'étude de phase III ROCKET AF

Population de l'étude	Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire[a)]		
Posologie	Xarelto 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Warfarine ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0) Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Hazard Ratio (IC à 95 %) Valeur de *p*
Evénements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Événements hémorragiques majeurs	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Décès par hémorragie*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hémorragie affectant un organe critique*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hémorragie intracrânienne*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Chute du taux d'hémoglobine*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusion de 2 unités ou plus de concentrés de globules rouges ou de sang total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalité toutes causes confondues	208 (1,87)	250 (2,21)	0.85 (0,70-1,02) 0,073

a) Population d'évaluation de la tolérance, sous traitement
* Significatif

En plus de l'étude de phase III ROCKET AF, une étude de cohorte prospective, ouverte, mono-bras, non interventionnelle, post-autorisation (XANTUS) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les événements thromboemboliques et les événements hémorragiques majeurs. Au total, 6 785 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ont été inclus pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors système nerveux central (SNC) dans des conditions réelles d'utilisation. Dans l'étude XANTUS, les scores CHADS2 et HAS-BLED moyens étaient tous les deux de 2,0 tandis que dans l'étude ROCKET AF ces scores moyens étaient de 3,5 et 2,8 respectivement. L'incidence des événements hémorragiques majeurs a été de 2,1 pour 100 patient-années. Des hémorragies fatales ont été observées avec un taux de 0,2 pour 100 patient-années et des hémorragies intracrâniennes avec un taux de 0,4 pour 100 patient-années. Des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors SNC ont été observés avec un taux de 0,8 pour 100 patient-années.
Ces observations en pratique clinique sont cohérentes avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

Patients bénéficiant d'une cardioversion

Une étude prospective, exploratoire, multicentrique, randomisée, en ouvert avec évaluation en aveugle du critère principal (X-VERT) a été menée chez 1 504 patients (naïfs aux anticoagulants oraux et prétraités) atteints de fibrillation atriale non valvulaire devant bénéficier d'une cardioversion. Cette étude a comparé l'efficacité du rivaroxaban à un AVK à dose ajustée (randomisés 2:1), dans la prévention d'événements cardiovasculaires. Des stratégies de cardioversion guidée par ETO (1 - 5 jours de prétraitement) ou conventionnelle (au moins trois semaines de prétraitement) ont été employées. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité (tout AVC, accident ischémique transitoire, embolie systémique hors SNC, IDM et décès cardiovasculaire) est survenu chez 5 patients (0,5 %) dans le groupe rivaroxaban (n = 978) et chez 5 patients (1,0 %) dans le groupe AVK (N = 492 ; RR 0,50 ; IC à 95 % 0,15-1,73 ; population en intention de traiter modifiée). Le critère principal d'évaluation de la tolérance (saignement majeur) est survenu chez 6 patients (0,6 %) et 4 patients (0,8 %) dans le groupe rivaroxaban (N = 988) et le groupe AVK (N = 499), respectivement (RR 0,76 ; IC à 95 % 0,21-2,67 ; population d'évaluation de la tolérance). Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une tolérance comparables entre le groupe rivaroxaban et le groupe AVK dans le cadre de la cardioversion.

Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent

Une étude multicentrique, ouverte, randomisée (PIONEER AF-PCI) a été menée chez 2 124 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui ont bénéficié d'une ICP avec pose de stent pour le traitement d'une maladie athérosclérotique primitive afin de comparer la sécurité de deux schémas thérapeutiques du rivaroxaban et un schéma thérapeutique d'un AVK. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour une durée de traitement globale de 12 mois. Les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ont été exclus.
Le groupe 1 a reçu du rivaroxaban 15 mg une fois par jour (ou 10 mg une fois par jour chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) associé à un inhibiteur du récepteur P2Y12. Le groupe 2 a reçu du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour associé à une BAP (bithérapie antiplaquettaire, c.-à-d. du clopidogrel 75 mg [ou un autre inhibiteur du récepteur P2Y12] associé à l'acide acétylsalicylique [AAS]) à faible dose pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi du rivaroxaban 15 mg (ou 10 mg chez les patients avec une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) une fois par jour associé à l'AAS à faible dose. Le groupe 3 a reçu un AVK à dose ajustée associé à une BAP pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi d'un AVK à dose ajustée associé à l'AAS à faible dose.
Le critère principal d'évaluation de la sécurité, les saignements cliniquement significatifs, est survenu chez 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) et 167 (24,0 %) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement (HR 0,59 ; IC à 95 % 0,47-0,76 ; p<0,001 et HR 0,63 ; IC à 95 % 0,50-0,80 ; p<0,001, respectivement). Le critère secondaire d'évaluation (critère composite incluant les événements cardiovasculaires, les décès d'origine cardiovasculaire, l'IDM ou l'AVC) est survenu chez 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) et 36 (5,2 %) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement. Chacun des schémas thérapeutiques du rivaroxaban a montré une réduction significative du risque de saignement cliniquement significatif par rapport au schéma avec AVK chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent.
L'étude PIONEER AF-PCI avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité. Les données d'efficacité (y compris les événements thromboemboliques) dans cette population sont limitées.

Traitement des TVP, des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP

Le programme clinique de Xarelto a été conçu pour démontrer l'efficacité de Xarelto dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récidives.
Plus de 12 800 patients ont été évalués dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice) et une analyse poolée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été conduite. La durée globale de traitement combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.
Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP (les patients présentant une EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.
Au cours des 3 premières semaines de traitement de la TVP aiguë, le rivaroxaban a été administré en deux prises par jour de 15 mg. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.
Dans l'étude Einstein PE, 4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire aigüe ont été étudiés dans le cadre du traitement de l'embolie pulmonaire et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.
Pour le traitement initial de l'EP aigüe, la dose a été de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.
Dans les deux études Einstein DVT et Einstein PE, le traitement comparateur était l'énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours en association avec un anti-vitamine K jusqu'à atteindre un TQ/INR compris dans l'intervalle thérapeutique (≥ 2,0). Le traitement a ensuite été poursuivi avec un anti-vitamine K dont la dose a été ajustée de façon à maintenir les valeurs du TQ/INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0.
Dans l'étude Einstein Extension, 1 197 patients atteints de TVP ou d'EP ont été étudiés dans le cadre de la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. La durée de traitement était, selon l'évaluation clinique de l'investigateur, de 6 ou 12 mois supplémentaires chez des patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois pour une thrombose veineuse. Le traitement par Xarelto à 20 mg en une seule prise par jour a été comparé à un placebo.
Les critères principaux et secondaires prédéfinis d'efficacité étaient identiques dans les études Einstein DVT, PE et Extension. Le critère principal d'efficacité était la récidive symptomatique d'ETEV (évènements thromboemboliques veineux), critère composite réunissant les récidives de TVP ou les EP fatales ou non fatales. Le critère secondaire d'efficacité était un critère composite réunissant les récidives de TVP, les EP n'ayant pas conduit au décès et la mortalité toutes causes confondues.
Dans l'étude Einstein Choice, 3 396 patients présentant une TVP et/ou une EP symptomatique confirmée et ayant reçu 6 - 12 mois de traitement anticoagulant ont été étudiés dans le cadre de la prévention des EP fatales ou des récidives sous forme de TVP ou d'EP symptomatique non fatale. Les patients chez lesquels la poursuite d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique était indiquée ont été exclus de l'étude. La durée du traitement était de 12 mois maximum, selon la date de randomisation de chacun (durée médiane : 351 jours). Les traitements par Xarelto à 20 mg en une prise par jour et par Xarelto à 10 mg en une prise par jour ont été comparés au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique une fois par jour.
Le critère principal d'efficacité était la récidive symptomatique d'ETEV, critère composite réunissant les récidives de TVP ou les EP fatales ou non fatales.
Dans l'étude Einstein DVT (voir le tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité (p < 0,0001 [test de non-infériorité] ; hazard ratio : 0,680 [0,443 - 1,042] ; p = 0,076 [test de supériorité]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été en faveur du rivaroxaban, avec un hazard ratio de 0,67 (IC à 95 % : 0,47 – 0,95, valeur nominale de p = 0,027). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 60,3 % du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 189 jours et durant 55,4 %, 60,1 % et 62,8 % du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récidives de TVP (p d'interaction=0,932). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le hazard ratio du rivaroxaban versus warfarine était de 0,69 (IC à 95 % : 0,35 - 1,35).
Les taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) et du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs), ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

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

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

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

Dans l'étude Einstein PE (voir le tableau 5), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité (p = 0,0026 (test de non-infériorité) ; hazard ratio : 1,123 [0,749 - 1,684].
Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un hazard ratio de 0,849 (IC à 95 % : 0,633 – 1,139, valeur nominale de p = 0,275). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 63 % du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 215 jours et durant 57 %, 62 % et 65 % du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récidives de TVP (p d'interaction=0,082). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le hazard ratio du rivaroxaban versus warfarine était de 0,642 (IC à 95 % : 0,277 - 1,484).
Le taux d'incidence du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) a été légèrement plus faible dans le groupe de traitement rivaroxaban (10,3 % (249/2412)) que dans le groupe de traitement énoxaparine/AVK (11,4 % (274/2405)). Le taux d'incidence du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a été plus faible dans le groupe rivaroxaban (1,1 % (26/2412) que dans le groupe énoxaparine/AVK (2,2 % (52/2405)) avec un hazard ratio de 0,493 (IC à 95 % : 0,308 – 0, 789).

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour
b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul
* p < 0,0026 (non-infériorité avec un hazard ratio prédéfini de 2,0) ; hazard ratio : 1,123 (0,749 - 1,684)

Une analyse poolée prédéfinie des résultats des études Einstein DVT et Einstein PE a été conduite (voir tableau 6).

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour
b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul
* p < 0,0001 (non-infériorité avec un hazard ratio prédéfini de 1,75) ; hazard ratio : 0,886 (0,661 - 1,186)

Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) dans l'analyse poolée a été rapporté avec un hazard ratio de 0,771 (IC à 95 % : 0,614 – 0,967) ; valeur nominale de p = 0,0244.
Dans l'étude Einstein Extension (voir tableau 7), le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour les critères principaux et secondaires d'efficacité. Concernant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs), une incidence numériquement plus élevée non significative a été observée chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour en comparaison au placebo.
Concernant le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents), les taux ont été plus élevés chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour que chez les patients sous placebo.

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

Population de l'étude	1 197 patients, poursuite du traitement et prévention des récidives d'évènements thromboemboliques veineux	
Posologie et durée du traitement	Xarelto[a)] 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
Récidive d'ETEV* symptomatique	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Récidive de TVP symptomatique	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Événements hémorragiques majeurs	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour
* p < 0,0001 (supériorité), hazard ratio : 0,185 (0,087 - 0,393)

Dans l'étude Einstein Choice (voir le tableau 8), les traitements par Xarelto à 20 mg et à 10 mg ont tous deux été supérieurs au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique concernant le critère principal d'efficacité. Le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a donné des résultats similaires chez les patients traités par Xarelto à 20 mg et à 10 mg une fois par jour en comparaison au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique.

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

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

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

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

Patients présentant un risque élevé de syndrome des antiphospholipides triplement positif

Dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte randomisée avec analyse en aveugle des critères parrainée par l'investigateur, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides et qui présentent un risque élevé d'événements thromboemboliques (résultats positifs à chacun des trois tests aux antiphospholipides: anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements survenus chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg [15 mg pour les patients 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 pour recevoir du rivaroxaban (4 accidents ischémiques cérébraux et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés pour recevoir de la warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté d'importants saignements.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des évènements thromboemboliques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des évènements thromboemboliques (voir rubrique ' Posologie et mode d'administration ' pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (Cmax) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.
L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la Cmax du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg.
En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé 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 comprimés de Xarelto 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (voir rubrique ' Posologie et mode d'administration ').
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 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 Cmax a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est d'avantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.
La biodisponibilité (ASC et Cmax) 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.

Distribution

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

Biotransformation et élimination

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.

Populations particulières

Sexe

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Personnes âgées

Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une ASC moyenne environ 1,5 fois supérieure, principalement en raison de la réduction de la clairance totale (apparente) et rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Poids

Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (moins de 25 %). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Différences inter-ethniques

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban.

Insuffisance hépatique

Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude 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 ' Contre-indications ').

Insuffisance rénale

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.
L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique ' Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ').

Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) à la dose de 20 mg une fois par jour, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90 %) 2 à 4 h et environ 24 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) était respectivement de 215 µg/l (22 - 535) et 32 µg/l (6 - 239).

Rapport 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 Emax. 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 approximativement de 3 à 4 s/(100 µg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

Population pédiatrique

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

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.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Excipients
Cellulose microcristalline,
Croscarmellose sodique,
Hypromellose 2910,
Lactose monohydraté,
Stéarate de magnésium,
Laurylsulfate de sodium

Pelliculage
Oxyde de fer rouge,(E 172)
Hypromellose 2910,
Macrogol 3350,
Dioxyde de titane(E 171)

Incompatibilités

Aucune

Précautions particulières de conservation

Conserver á une température ne dépassant pas 30°C.
Tenir hors de portée des enfants
Uniquement sur Ordonnance

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Xarelto 15 mg comprimés: Plaquettes PP/Alu: 14's comprimés
Xarelto 20 mg comprimés: Plaquettes PP/Alu: 14's comprimés

Instructions d'utilisation / manipulation

Aucune

Fabriqué par:

Bayer AG
51368 Leverkusen, Allemagne

Date de la révision de la notice:

29.01.2020 Ref BEC 15318 +15674 xCCDS ver. 10+11

Bayer

PMR 87225763 (imhaj/00-C) Pantone: Black, 266

514x910-16871_15923