

Product Trade Name		Active Ingredients
Vaxato Film Coated Tablets	 The logo for LIPTIS Pharmaceuticals features a stylized 'LP' in a blue and red circle on the left. To the right, the word 'LIPTIS' is written in a large, blue, serif font, and 'Pharmaceuticals' is written in a smaller, red, serif font below it.	Rivaroxaban

1.4.1 Prescribing Information (summary of product characteristics)

Refer to next pages attached

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vaxato 20 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rivaroxaban.

Excipient à effet notoire

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimés pelliculés biconvexes, ronds, non striés, rouge brique à rouge.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 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 récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

4.2 Posologie et mode d'administration

4.2.1. 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 Vaxato doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose de Vaxato, 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 récurrences 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 récurrences 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 récurrence sous forme de TVP ou d'EP.

4.2.2. Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences 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 récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Vaxato 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Vaxato en une prise quotidienne doit être envisagée.

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

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

	Période de traitement	Posologie	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des récurrences 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 récurrences sous forme de TVP et d'EP	À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

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

En cas d'oubli d'une dose de Vaxato 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 Vaxato 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 Vaxato 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.

4.2.2.1. Relais des anti-vitamine K (AVK) par Vaxato

Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Vaxato doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est $\leq 3,0$.

Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Vaxato doit être instauré une fois que l'INR est $\leq 2,5$.

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

4.2.2.2. Relais de Vaxato par les anti-vitamine K (AVK)

Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Vaxato par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Vaxato peut contribuer à l'élévation de l'INR.

En cas de relais de Vaxato par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$. 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 Vaxato et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Vaxato et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Vaxato interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Vaxato (voir rubriques 4.5 et 5.2).

4.2.2.3. Relais des anticoagulants parentéraux par Vaxato

Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Vaxato 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.).

4.2.2.4. Relais de Vaxato par les anticoagulants parentéraux

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

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

4.2.3. Populations particulières

4.2.3.1. 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, Vaxato doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

- Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2).
- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences 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 récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

4.2.3.2. Insuffisance hépatique

L'utilisation de Vaxato est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2).

4.2.3.3. Personnes âgées

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

4.2.3.4. Poids

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

4.2.3.5. Sexe

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2)

4.2.3.5.1. Population pédiatrique

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

4.2.3.6. Patients bénéficiant d'une cardioversion

Vaxato 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 Vaxato doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2). Avant la cardioversion et **pour tous les patients**, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Vaxato comme prescrit.

Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion.

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

4.2.4. Mode d'administration

Vaxato est pour usage par voie orale.

Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2).

Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Vaxato 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 Vaxato doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Le comprimé de Vaxato 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 Vaxato doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

4.3.2. Saignement actif cliniquement significatif.

4.3.3. 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.

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

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

4.3.6. Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

4.4.1. Risque hémorragique

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

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

(voir rubrique 4.9).

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

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8).

Toute chute inexplicquée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.

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

4.4.2. Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Vaxato 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 Vaxato n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Chez les patients insuffisants rénaux recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Vaxato doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

4.4.3. Interaction avec d'autres médicaments

L'utilisation de Vaxato 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 4.5).

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

4.4.4. 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),

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

- rétinopathie vasculaire,
- bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.

4.4.5. 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 Vaxato n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques; aucune donnée ne permet donc d'établir que Vaxato puisse maintenir une anticoagulation appropriée dans cette population de patients. L'utilisation de Vaxato n'est pas recommandée chez ces patients.

4.4.6. Patients présentant un syndrome des antiphospholipides

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

4.4.7. 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 4.2 et 5.1). Aucune donnée n'est disponible chez ce type de patient avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC)/accident ischémique transitoire (AIT).

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

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

4.4.9. 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 périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 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

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

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.-à-d. chez les patients jeunes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (voir rubrique 5.2).

Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.

En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

4.4.10. Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales

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

4.4.11. Personnes âgées

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

4.4.12. Réactions cutanées

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

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

4.5.1. Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban; de même, l'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Ces associations peuvent entraîner un risque majoré de saignement. L'utilisation de Vaxato n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.4). Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban.

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

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la C_{max} moyenne du rivaroxaban L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque.

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

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

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

4.5.2. Anticoagulants

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

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

4.5.3. AINS/anti-agrégants plaquettaires

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

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.

Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.

La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

4.5.4. ISRS/IRSN

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

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

4.5.5. Warfarine

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

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

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

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

4.5.6. 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.

4.5.7. 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.

4.5.8. Effets sur les analyses de laboratoire

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

4.6.1. Grossesse

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

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

4.6.2. Allaitement

La sécurité et l'efficacité de Vaxato 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, Vaxato est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non prise de Vaxato.

4.6.3. Fertilité

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

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

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

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

4.8 Effets indésirables

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Vaxato 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 ($\geq 1/10$)

fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)

très rare ($< 1/10000$)

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation*

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) ^A Thrombopénie			
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique Oedème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Affections oculaires				

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

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				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines ^A , élévation des γ -GT ^A	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités ^A	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie ^B), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Oedème localisé ^A		
Investigations				
	Élévation de la LDH ^A , de la lipase ^A , de l'amylase ^A			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

Hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante ^A		Pseudoanévrisme vasculaire ^C		
--	--	---	--	--

A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)

B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences

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

Description de certains effets indésirables

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Vaxato peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge des saignements »). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Vaxato comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable. 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 Vaxato. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

4.9 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 supratherapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban,

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.

Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha).

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

Prise en charge des saignements

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

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration soit d'un agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. 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 5.1).

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu. Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique et aucune donnée sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'aprotinine chez les personnes traitées par le rivaroxaban. 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.

4.10 Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fertilité

Le rivaroxaban n'est pas cancérogène

Le rivaroxaban n'est pas mutagène

Aucune altération de la fertilité n'a été observée avec le rivaroxaban par voie orale

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban ($r = 0,98$), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants.

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

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

Au nadir, (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 ont été compris entre 12 et 26 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 12 et 26 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités à 15 mg une fois par jour.

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas.

L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C_{max} du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg.

En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66%. Lorsque les comprimés de 20 mg de Vaxato 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 Vaxato 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 4.2).

Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour en cas de prise à jeun. Pris avec des aliments, les comprimés de Vaxato 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%.

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

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

La biodisponibilité (ASC et C_{max}) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.

Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

Distribution

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92% à 95%, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le V_{eq} 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 intraveineuse 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.

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

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.

Vaxato est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

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. Vaxato doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

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 mcg/l (22 - 535) et 32 mcg/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 E_{max} . En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est d'environ 3 à 4 s/(100 mcg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

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.

Nom commercial		Ingrédients actifs
Vaxato 20 mg comprimé pelliculé		Rivaroxaban 20mg

Résumé des Caractéristiques du Produit

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé Mannitol

DC 200

Cellulose microcristalline PH102

Croscarmellose sodique

Laurylsulfate de sodium

Acide citrique anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Rouge Opadry

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans (24 Mois)

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas stocker au-dessus de 30° C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte en carton contenant 1 ou 2 ou 3 plaquettes thermoformées (aluminium / aluminium), Chaque plaquettes thermoformées de 10 comprimés pelliculés et une notice

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière pour l'élimination.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

LIPTIS POUR LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES ET MÉDICAUX

Terrain no. B / 2, 6e zone industrielle, ville du 6 octobre, Egypte.

Tel. No.: (+2) 02 382 433 65

Fax. No.: (+2) 02 3824 3160.

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

NUMÉRO D'AUTORISATION 32761/2018 (Ministère de la santé égyptien).

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DU AUTORISATION

Première autorisation: 19/07/2018

Renouvellement: 19/07/2028

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2019

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

1. Name of the medicinal product

Vaxato 20 mg film-coated tablets

2. Qualitative and quantitative composition Each film-coated tablet contains 20mg. Excipients: For the full list, see section 6.1

3. Pharmaceutical form

Film Coated Tablet

(Brick red to red, round, unscored, biconvex Film Coated tablets)

4. Clinical particulars

4.1 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 4.4 for haemodynamically unstable PE patients.)

4.2 Posology and method of administration

4.2.1. Posology

Prevention of stroke and systemic embolism

The recommended dose is 20 mg once daily, which is also the recommended maximum dose.

Therapy with Vaxato should be continued long term provided the benefit of prevention of stroke and systemic embolism outweighs the risk of bleeding (see section 4.4).

If a dose is missed the patient should take Vaxato 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.

4.2.2. 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 Vaxato 10 mg once daily, a dose of Vaxato 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 4.4).

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

	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	20mg once daily	20 mg
Prevention of recurrent DVT and PE	Following completion of at least 6 months therapy for DVT or PE	10 mg once daily or 20 mg once daily	10 mg or 20 mg

To support the dose from 15mg to 20 mg after day 21 a first 4 weeks treatment initiation pack of Vaxato for treatment of DVT/PE is available.

If a dose is missed during the 15 mg twice daily treatment phase (day 1 - 21), the patient should take Vaxato immediately to ensure intake of 30 mg Vaxato 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 Vaxato 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.

4.2.2.1 Converting from Vitamin K Antagonists (VKA) to Vaxato

For patients treated for prevention of stroke and systemic embolism, VKA treatment should be stopped and Vaxato 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 Vaxato therapy should be initiated once the INR is ≤ 2.5 .

When converting patients from VKAs to Vaxato, INR values will be falsely elevated after the intake of Vaxato. The INR is not valid to measure the anticoagulant activity of Vaxato, and therefore should not be used (see section 4.5).

4.2.2.2 Converting from Vaxato to Vitamin K antagonists (VKA)

There is a potential for inadequate anticoagulation during the transition from Vaxato to VKA. Continuous adequate anticoagulation should be ensured during any transition to an alternate anticoagulant. It should be noted that Vaxato can contribute to an elevated INR.

In patients converting from Vaxato 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 Vaxato and VKA the INR should not be tested earlier than 24 hours after the previous dose but prior to the next dose of Vaxato. Once Vaxato is discontinued INR testing may be done reliably at least 24 hours after the last dose (see sections 4.5 and 5.2).

4.2.2.3 Converting from parenteral anticoagulants to Vaxato

For patients currently receiving a parenteral anticoagulant, discontinue the parenteral anticoagulant and start Vaxato 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).

4.2.2.4 Converting from Vaxato to parenteral anticoagulants

Give the first dose of parenteral anticoagulant at the time the next Vaxato dose would be taken.

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

4.2.3. Special populations

4.2.3.1. 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, Vaxato is to be used with caution in these patients. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections 4.4 and 5.2).

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 5.2).
- 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 4.4, 5.1 and 5.2).

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 5.2).

4.2.3.2. Hepatic impairment

Vaxato 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 4.3 and 5.2).

4.2.3.3. Elderly population

No dose adjustment (see section 5.2).

4.2.3.4. Body weight

No dose adjustment (see section 5.2).

4.2.3.5. Gender

No dose adjustment (see section 5.2).

4.2.3.5.1. Paediatric population

The safety and efficacy of Vaxato in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. Therefore, Vaxato is not recommended for use in children below 18 years of age.

4.2.3.6. Patients undergoing cardioversion

Vaxato can be initiated or continued in patients who may require cardioversion. For transesophageal echocardiogram (TEE) guided cardioversion in patients not previously treated with anticoagulants, Vaxato treatment should be started at least 4 hours before cardioversion to ensure adequate anticoagulation (see sections 5.1 and 5.2). For all patients, confirmation should be sought prior to cardioversion that the patient has taken Vaxato as prescribed. Decisions on initiation and duration of treatment should take established guideline recommendations for anticoagulant treatment

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

in patients undergoing cardioversion into account.

4.2.3.7. *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 Vaxato once daily (or 10 mg Vaxato 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 4.4 and 5.1).

4.2.4. **Method of administration** Vaxato is for oral use.

Vaxato 15 mg or 20mg tablets are to be taken with food (see section 5.2).

For patients who are unable to swallow whole tablets, Vaxato tablet may be crushed and mixed with water or apple puree immediately prior to use and administered orally. After the administration of crushed Vaxato 15 mg or 20 mg film coated tablets, the dose should be immediately followed by food.

The crushed Vaxato 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 Vaxato 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should then be immediately followed by enteral feeding (see section 5.2).

4.3 Contraindications

- 4.3.1. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- 4.3.2. Active clinically significant bleeding.
- 4.3.3. 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.
- 4.3.4. 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 4.2) or when UFH is given at doses necessary to maintain an open central venous or arterial catheter (see section 4.5).
- 4.3.5. Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 5.2).
- 4.3.6. Pregnancy and breast feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Clinical surveillance in line with anticoagulation practice is recommended throughout the treatment period.

4.4.1. Haemorrhagic risk

As with other anticoagulants, patients taking Vaxato are to be carefully observed for signs of bleeding. It is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of haemorrhage. Vaxato administration should be discontinued if severe

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

haemorrhage occurs.(see section 4.9)

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 4.8).

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 5.1 and 5.2).

4.4.2. 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. Vaxato 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 4.2 and 5.2).

Vaxato should be used with caution in patients with renal impairment concomitantly receiving other medicinal products which increase rivaroxaban plasma concentrations (see section 4.5).

4.4.3. Interaction with other medicinal products

The use of Vaxato 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 4.5).

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with medicinal products affecting haemostasis such as nonsteroidal 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 4.5).

4.4.4. 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

4.4.5. Patients with prosthetic valves

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

Safety and efficacy of Vaxato have not been studied in patients with prosthetic heart valves; therefore, there are no data to support that Vaxato provides adequate anticoagulation in this patient population. Treatment with Vaxato is not recommended for these patients.

4.4.6. Patients with antiphospholipid syndrome

Direct acting oral anticoagulants (DOAC) including rivaroxaban are not recommended for patients with 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 antagonists therapy.

4.4.7. 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 nonvalvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement. Data on efficacy in this population are limited (see sections 4.2 and 5.1). No data are available for such patients with a history of stroke/ transient ischemic attack (TIA).

4.4.8. Haemodynamically unstable PE patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy

Vaxato 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 Vaxato have not been established in these clinical situations.

4.4.9. 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 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 5.2). 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.

4.4.10. Dosing recommendations before and after invasive procedures and surgical intervention

If an invasive procedure or surgical intervention is required, Vaxato 20 mg should be stopped at least 24 hours

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

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.

Vaxato 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 5.2).

4.4.11. Elderly population

Increasing age may increase haemorrhagic risk (see section 5.2).

4.4.12. Dermatological reactions

Serious skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal

Necrolysis, have been reported during post-marketing surveillance in association with the use of rivaroxaban (see section 4.8). Patients appear to be at highest risk for these reactions early in the course of therapy: the onset of the reaction occurring in the majority of cases within the first weeks of treatment.

Rivaroxaban should be discontinued at the first appearance of a severe skin rash (e.g. spreading, intense and/or blistering), or any other sign of hypersensitivity in conjunction with mucosal lesions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

4.5.1. CYP3A4 and P-gp inhibitors

Co-administration of rivaroxaban with ketoconazole (400 mg once a day) or ritonavir (600 mg twice a day) led to a 2.6 fold / 2.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.7 fold / 1.6 fold increase in mean rivaroxaban C_{max}, with significant increases in pharmacodynamic effects which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of Vaxato 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 4.4).

Active substances strongly inhibiting only one of the rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Clarithromycin (500 mg twice a day), for instance, considered as a strong CYP3A4 inhibitor and moderate P-gp inhibitor, led to a 1.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.4 fold increase in C_{max}. This increase is not considered clinically relevant. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

Erythromycin (500 mg three times a day), which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3 fold increase in mean rivaroxaban AUC and C_{max}. This increase is not considered clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.

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 C_{max} 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 C_{max} when compared to subjects with normal renal function. The effect of erythromycin is additive to that of renal impairment (see section 4.4).

Fluconazole (400 mg once daily), considered as a moderate CYP3A4 inhibitor, led to a 1.4 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.3 fold increase in mean C_{max}. This increase is not considered clinically relevant. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

Given the limited clinical data available with dronedarone, co-administration with rivaroxaban should be avoided.

4.5.2. 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

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

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 4.3 and 4.4).

4.5.3. 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 coadministered 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 4.4).

4.5.4. 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.

4.5.5. 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.

4.5.6. 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.

4.5.7. Other concomitant therapies

No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was coadministered 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

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

CYP isoforms like CYP3A4.

4.5.8. Laboratory parameters

Clotting parameters (e.g. PT, aPTT, HepTest) are affected as expected by the mode of action of rivaroxaban (see section 5.1).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

4.6.1. Pregnancy

Safety and efficacy of Vaxato have not been established in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Due to the potential reproductive toxicity, the intrinsic risk of bleeding and the evidence that rivaroxaban passes the placenta, Vaxato is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). Women of child-bearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with rivaroxaban.

4.6.2. Breast feeding

Safety and efficacy of Vaxato have not been established in breast feeding women. Data from animals indicate that rivaroxaban is secreted into milk. Therefore Vaxato is contraindicated during breast feeding (see section 4.3). A decision must be made whether to discontinue breast feeding or to discontinue/abstain from therapy.

4.6.3. 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 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

The frequencies of adverse reactions reported with Vaxato are summarised in table 3 below by system organ class (in MedDRA) and by frequency.

Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) Rare ($\geq 1/10,000$ to $<$

$1/1,000$) Very rare ($< 1/10,000$)

Not known (cannot be estimated from the available data)

Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocytosis (incl. platelet count increased), Thrombocytopenia			
Immune system disorders				

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

	Allergic reaction, dermatitis allergic, angioedema and allergic edema		Anaphylactic reactions including anaphylactic shock	
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				

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

Increase in transaminases	Hepatic impairment, increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase ^A , increased GGT ^A	Jundice, bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT), Cholestasis, Hepatitis (incl hepatocellular injury)		
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Pruritus (incl. uncommon cases of generalised pruritus), rash, ecchymosis,	Urticaria		Stevens- Johnson syndrome/ Toxic	

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

cutaneous and subcutaneous haemorrhage			Epidermal Necrolysis, DRESS syndrome	
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)				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)	Felling unwell (incl. malaise)	Localised oedema ^A		
Investigations				
	Increased LDH ^A , increased lipase ^A , increase amylase ^A			
Injury, poisoning and procedural complications				
Postprocedural haemorrhage (incl. postoperative anaemia, and wound haemorrhage), contusion, wound secretion ^A		Vascular pseudoa neurysm ^C		
	A: observed in prevention of VTE in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery			

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

	<p>B: observed in treatment of DVT, PE and prevention of recurrence as very common in women < 55 years</p> <p>C: observed as uncommon in prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS (following percutaneous coronary intervention)</p>
--	---

Description of selected adverse reactions

Due to the pharmacological mode of action, the use of Vaxato may be associated with an increased risk of occult or overt bleeding from any tissue or organ which may result in post haemorrhagic anaemia. The signs, symptoms, and severity (including fatal outcome) will vary according to the location and degree or extent of the bleeding and/or anaemia (see section 4.9 Management of bleeding). In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary including abnormal vaginal or increased menstrual bleeding) and anaemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding and quantify the clinical relevance of overt bleeding, as judged to be appropriate. The risk of bleedings may be increased in certain patient groups e.g. those patients with uncontrolled severe arterial hypertension and/or on concomitant treatment affecting haemostasis (see Haemorrhagic risk in section 4.4).

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 ischemia 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 Vaxato. Therefore, the possibility of haemorrhage is to be considered in evaluating the condition in any anticoagulated patient.

4.9 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 5.2). 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

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

limited clinical experience with the use of these products in individuals receiving rivaroxaban. The recommendation is also based on limited non-clinical data. Re-dosing of recombinant factor VIIa shall be considered and titrated depending on improvement of bleeding. Depending on local availability, a consultation with a coagulation expert should be considered in case of major bleedings (see section 5.1). 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.

4.10 Carcinogenesis, Mutagenesis, impairment of Fertility

Rivaroxaban is not carcinogenic Rivaroxaban is not mutagenic

No Impairment of Fertility was observed with rivaroxaban orally

5. Pharmacological properties

5.1. 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 4.9).

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

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 5.2).

5.2. Pharmacokinetic properties

Absorption

Rivaroxaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) 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 C_{max} 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 Vaxato 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. Vaxato 15 mg and 20 mg are to be taken with food (see section 4.2). Rivaroxaban pharmacokinetics are approximately linear up to about 15 mg once daily in fasting state. Under fed conditions Vaxato 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 C_{max} 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 C_{max}) 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 V_{ss} 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

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

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 4.5 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.

Vaxato 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 4.3).

Renal impairment

There was an increase in rivaroxaban exposure correlated to decrease in renal function,

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

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. Vaxato is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min (see section 4.4).

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 Aseveral

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.

6. Pharmaceutical particulars

6.1. List of excipients

Tablet core: Mannitol

DC 200

Microcrystalline cellulose PH 102

Croscarmellose sodium

Sodium lauryl sulphate

Citric acid anhydrous Magnesium stearate

Film-coat:

Opadry Red 02F250005

6.2. Incompatibilities

Trade Name		Active Ingredient (s)
Vaxato 20mg Film Coated Tablet		Rivaroxaban 20mg

Summary of Product Characteristics

Not applicable.

6.3. Shelf life

2 years (24 Months)

6.4. Special precautions for storage

Do not store above 30° C

6.5. Nature and contents of container

Cartoon box containing 1,2 or 3 (Alu./ Alu.) strips, each strip of 10 tablets and an inner leaflet

6.6. Special precautions for disposal and other handling

No special requirements for disposal.

7. Marketing Authorization Holder and Manufacturer:

LIPTIS FOR PHARMACEUTICALS AND MEDICAL PRODUCTS Plot
no. B/2, 6th Industrial zone, 6th of October City, Egypt. Tel. No.: (+2)
02 382 433 65
Fax. No.: (+2) 02 3824 3160

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER:

Registration No.: 32761/2018 (Ministry of Health Egypt).

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION /RENEWAL OF THE AUTHORIZATION:

First Authorization: 19/07/2018 Renewal:
19/07/2028

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT:

09/2019