

## DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION

du 5.8.2013

**modifiant l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain  
«Xarelto - rivaroxaban» octroyée par la décision C(2008)5680**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(LE TEXTE EN LANGUE ALLEMANDE EST LE SEUL FAISANT FOI.)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments<sup>1</sup>,

vu le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires<sup>2</sup>, et notamment son article 17, paragraphe 2,

vu les changements des termes de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché demandés par Bayer Pharma AG conformément au règlement (CE) n° 1234/2008,

vu l'avis de l'Agence européenne des médicaments, formulé le 27 juin 2013 par le comité des médicaments à usage humain,

considérant ce qui suit:

- (1) L'avis de l'Agence européenne des médicaments est favorable à la modification des termes de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché, telle que cette modification a été soumise par le titulaire de ladite autorisation.
- (2) Il y a lieu de mettre à jour l'autorisation de mise sur le marché et de modifier la décision C(2008)5680 du 30 septembre 2008 en conséquence. Il y a également lieu de mettre à jour le registre communautaire des médicaments.
- (3) Par souci de clarté et de transparence, il est opportun, à la suite de la modification d'une ou de plusieurs parties des annexes, d'en fournir une version consolidée. Il convient donc de remplacer les annexes de la décision C(2008)5680,

---

<sup>1</sup> JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

<sup>2</sup> JO L 334 du 12.12.2008, p. 7.

A ADOPTÉ LA PRESENTE DECISION:

*Article premier*

La décision C(2008)5680 est modifiée comme suit:

- 1) L'annexe I est remplacée par le texte de l'annexe I à la présente décision.
- 2) L'annexe II est remplacée par le texte de l'annexe II à la présente décision.
- 3) L'annexe III est remplacée par le texte de l'annexe III à la présente décision.

*Article 2*

Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland est destinataire de la présente décision.

Fait à Bruxelles, le 5.8.2013

*Par la Commission  
Paola TESTORI COGGI  
Directeur général*

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

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

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue.

La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique.

- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée.
- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée.

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

#### *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto*

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

#### *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)*

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

En cas de relais de Xarelto 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 Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2).

#### *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto*

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

#### *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux*

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

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence.

L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

#### *Poids*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

#### *Sexe*

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

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

### Mode d'administration

Voie orale.

Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2).

### 4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

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

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

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

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Risque hémorragique

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. La surveillance peut se faire sous forme d'examen cliniques réguliers, d'une surveillance soigneuse du drainage de la plaie chirurgicale et de dosages réguliers du taux d'hémoglobine.

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

#### Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) recevant simultanément d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (voir rubrique 4.5).

#### Interaction avec d'autres traitements

L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, par ex.). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement (voir rubrique 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, les anti-agrégants plaquettaires ou les autres médicaments antithrombotiques. Chez les patients à risque de

maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubrique 4.5).

#### Autres facteurs de risque hémorragique

Le rivaroxaban, comme les autres médicaments antithrombotiques, doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de saignement accru, notamment dans les cas suivants :

- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis,
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive,
- rétinopathie vasculaire,
- bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.

Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de la 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 rubriques 5.1 et 5.2).

#### Intervention chirurgicale pour une fracture de hanche

Lors des études cliniques, l'efficacité et la tolérance du rivaroxaban n'ont pas été évaluées chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche. Par conséquent, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez ces patients.

#### 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 traumatisante. 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 sont relevés, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin devra 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.

Au moins 18 heures doivent s'écouler après la dernière prise de rivaroxaban avant de retirer un cathéter péridural. Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.

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

#### Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales autres qu'une chirurgie programmée de prothèse de la hanche ou du genou

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Xarelto doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et doit reposer sur l'appréciation clinique du médecin. Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.

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

#### Personnes âgées

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

#### Informations concernant les excipients

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

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

##### Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'AUC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$ , 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'AUC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Ces associations peuvent entraîner un risque majoré de saignement. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces médicaments 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 de dégradation du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'AUC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 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'AUC et de la  $C_{max}$  moyenne du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente.

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'AUC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente.

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

##### Anticoagulants

Après administration combinée 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 de saignement accru, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubrique 4.4).

##### AINS/anti-agrégants plaquettaires

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

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

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

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

#### 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 (Neoplastin) 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 minimale par le rivaroxaban pendant cette période.

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

#### Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, a entraîné une diminution d'environ 50 % de l'ASC moyenne du rivaroxaban, associée à une réduction de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis (*Hypericum Perforatum*), par ex.) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. La prudence est nécessaire en cas d'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4.

#### 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.

Aucune interaction cliniquement pertinente avec les aliments n'a été observée (voir rubrique 4.2).

#### 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 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

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

#### Allaitement

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

### Fécondité

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

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

Xarelto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des syncopes et des sensations vertigineuses ont été rapportés de manière fréquente (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans le cadre de huit études de phase III incluant 16 041 patients exposés au rivaroxaban (voir le tableau 1).

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

<b>Indication</b>	<b>Nombre de patients*</b>	<b>Dose quotidienne maximale</b>	<b>Durée maximale du traitement</b>
Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP)	2 194	Jours 1 - 21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg	21 mois
Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	7 750	20 mg	41 mois

\* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

Au total, des événements indésirables sous traitement ont été rapportés chez environ 73 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 24 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus chez environ 6,8 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % des patients. Parmi les patients traités pour une TVP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 22,7 % des patients et une anémie chez environ 1,8 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années.

#### Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées dans le tableau 2 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )

très rare ( $< 1/10000$ )

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

**Tableau 2 : Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients des études de phase III**

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Anémie (dont résultats d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire) <sup>A</sup>		
<b>Affections du système immunitaire</b>			
	Réaction allergique, dermatite allergique		
<b>Affections du système nerveux</b>			
Sensations vertigineuses, céphalées, syncope	Hémorragie cérébrale et intracrânienne		
<b>Affections oculaires</b>			
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)			
<b>Affections cardiaques</b>			
Tachycardie			
<b>Affections vasculaires</b>			
Hypotension, hématomes			Formation d'un pseudo-anévrisme suite à une intervention percutanée*
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Épistaxis	Hémoptysie		
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont gingivorragie et rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation <sup>A</sup> , diarrhée, vomissements <sup>A</sup>	Sécheresse buccale		
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
	Anomalie de la fonction hépatique	Ictère	

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose	Urticatoire, hémorragie cutanée et sous-cutanée		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			
Douleur des extrémités <sup>A</sup>	Hémarthrose	Hémorragie musculaire	Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie <sup>B</sup> )	Insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique) <sup>A</sup>		Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Fièvre <sup>A</sup> , œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise), œdème localisé <sup>A</sup>		
<b>Investigations</b>			
Élévation des transaminases	Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines <sup>A</sup> , élévation de la LDH <sup>A</sup> , de la lipase <sup>A</sup> , de l'amylase <sup>A</sup> , des $\gamma$ -GT <sup>A</sup>	Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT)	
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>			
Hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante <sup>A</sup>			

A : effets observés dans l'étude VTE-P après chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs

B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans les études DVT-T

\*) Ces réactions se sont produites dans des études cliniques autres que les études de phase III chez des patients soumis à des interventions chirurgicales orthopédiques majeures des membres inférieurs, des patients traités pour une TVP et en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP, ou des patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques.

### Description de certains effets indésirables

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9, Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, 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 Risque hémorragique à la rubrique 4.4). 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 céphalée ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalés sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anti-coagulant.

### **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 suprathérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu.

Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est disponible.

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

### Prise en charge des saignements

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

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration d'un agent procoagulant spécifique devra être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces produits 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.

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu. Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'agents anti-fibrinolytiques (acide tranexamique, acide aminocaproïque) 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 des agents hémostatiques

systémiques (desmopressine, aprotinine) chez les personnes traitées par le rivaroxaban. Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs directs du facteur Xa, code ATC : B01AF01

#### Mécanisme d'action

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

#### Effets pharmacodynamiques

Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban ( $r = 0,98$ ), lorsque la Neoplastin est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR (International Normalised Ratio) est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants. Chez les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, les percentiles 5/95 du TQ (Neoplastin) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c-à-d au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 13 et 25 s (les valeurs de référence avant l'intervention étant comprises entre 12 et 15 s).

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 les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban en routine. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurés à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

#### Efficacité et tolérance

Le programme clinique de Xarelto a été réalisé pour montrer l'efficacité du rivaroxaban en prévention des ETEV, c-à-d des thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales et des embolies pulmonaires (EP), chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs. Plus de 9 500 patients (7 050 arthroplasties totales de la hanche et 2 531 arthroplasties totales du genou) ont été évalués lors des essais cliniques de phase III, contrôlés, randomisés, en double aveugle, du programme RECORD.

Le traitement par rivaroxaban 10 mg en une prise quotidienne, débuté au plus tôt 6 heures après l'intervention, a été comparé au traitement par énoxaparine 40 mg en une prise quotidienne débuté 12 heures avant l'intervention.

Lors des trois études de phase III (voir tableau 3), le rivaroxaban a significativement réduit l'incidence des ETEV totaux (TVP symptomatiques ou détectées par phlébographie, EP non fatales et décès) et des ETEV majeurs (TVP proximales, EP non fatales et décès liés aux ETEV), lesquelles constituaient les critères d'évaluation primaire et secondaire principaux prédéfinis de l'efficacité. Par ailleurs, lors de ces trois études, la fréquence des ETEV symptomatiques (TVP symptomatiques, EP non fatales, décès liés aux ETEV) a été inférieure chez les patients traités par rivaroxaban par rapport à celle observée chez les patients sous énoxaparine.

L'incidence d'événements hémorragiques majeurs, critère principal d'évaluation de la tolérance, a été comparable chez les patients, qu'ils soient traités par rivaroxaban 10 mg ou par énoxaparine 40 mg.

**Tableau 3 : Données d'efficacité et de sécurité issues des études cliniques de phase III**

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Population de l'étude	4 541 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de hanche			2 509 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de hanche			2 531 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale du genou		
Posologie et durée du traitement après l'opération	Rivaroxaban 10 mg 1x/j 35 ± 4 jours	Énoxaparine 40 mg 1x/j 35 ± 4 jours	<i>P</i>	Rivaroxaban 10 mg 1x/j 35 ± 4 jours	Énoxaparine 40 mg 1x/j 12 ± 2 jours	<i>p</i>	Rivaroxaban 10 mg 1x/j 12 ± 2 jours	Énoxaparine 40 mg 1x/j 12 ± 2 jours	<i>p</i>
ETEV globaux	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
ETEV majeurs	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
ETEV symptomatiques	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Événements hémorragiques majeurs	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

L'analyse poolée des résultats des essais de phase III confirme les données obtenues au cours des différentes études en terme de réduction des ETEV totaux, des ETEV majeurs et des ETEV symptomatiques avec rivaroxaban 10 mg par rapport à l'énoxaparine 40 mg, en une prise quotidienne.

#### Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des événements thromboemboliques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

## **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 sa biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour 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'AUC ou la  $C_{max}$  du rivaroxaban pris à une dose de 10 mg. Le rivaroxaban en comprimés de 10 mg peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont approximativement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose. Ce phénomène est plus marqué à jeun qu'après une prise alimentaire. La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV %) comprise entre 30 % et 40 %, à l'exception du jour de l'intervention et du jour suivant où la variabilité est plus élevée (70 %).

### 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 intra-veineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

### Populations particulières

#### Sexe

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

#### Personnes âgées

Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une AUC 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 en ce qui concerne les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban.

#### Insuffisance hépatique

Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (stade A de Child et Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'AUC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (stade B de Child et Pugh), l'AUC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'AUC 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 souffrant d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié par 2,1). Les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, avec pour conséquence une pente du rapport PK/PD plus marquée entre la concentration et le TQ.

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

#### Insuffisance rénale

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 (AUC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été

augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire (multiplié respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4). Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.

Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

#### Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) à la dose de 10 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 maximale et minimale durant l'intervalle entre les doses) a été respectivement de 101 µg/l (7 - 273) et 14 µg/l (4 - 51).

#### 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 approximativement de 3 à 4 s/(100 µg/l). Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les patients sains. Chez les patients, le facteur Xa et le TQ de référence sont influencés par l'intervention chirurgicale et montrent une différence dans la pente concentration-TQ entre le jour suivant l'opération et l'état d'équilibre.

#### Population pédiatrique

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'exacerbation de l'activité pharmacodynamique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'IgG et d'IgA a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents.

Chez le rat, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (complications hémorragiques, par ex.). Une toxicité embryo-fœtale (fausse-couche post-implantatoire, retard/progression de l'ossification, tâches multiples colorées hépatiques) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des taux plasmatiques cliniquement pertinents. Lors de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour la mère.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

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

#### Pelliculage :

Macrogol 3350  
Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium ou plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/feuille d'aluminium par boîtes de 5, 10 et 30 comprimés pelliculés ou plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium pour délivrance à l'unité ; conditionnements multiples contenant 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Allemagne

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022

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

Date de première autorisation : 30 septembre 2008

Date de dernier renouvellement : 22 mai 2013

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les rapports périodiques actualisés de sécurité conformément aux exigences définies dans la liste des dates de références pour l'Union (liste EURD) prévue à l'Article 107c(7) de la Directive 2001/83/EC et publiée sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

- Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises de pharmacovigilance décrites dans le PGR autorisé et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- A la demande de l'Agence Européenne des médicaments ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- Mesures additionnelles de minimisation des risques

Le titulaire de l'AMM doit fournir un matériel d'éducation, destiné à tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser Xarelto. L'objectif de ce matériel d'éducation est de sensibiliser au risque potentiel de saignement au cours du traitement par Xarelto et de fournir des recommandations sur la prise en charge de ce risque.

Le matériel d'éducation à destination des médecins doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le guide de prescription
- La carte de surveillance du patient (voir texte en Annexe III)

Le titulaire de l'AMM doit valider avec l'autorité nationale compétente de chaque état membre le contenu et le format du guide de prescription, ainsi qu'un plan de communication avant la distribution de ce matériel sur son territoire.

Le guide de prescription doit contenir les messages clés de tolérance suivants :

- Description des populations potentiellement à haut risque de saignement
- Recommandations pour la diminution des doses chez les populations à risque
- Recommandations en cas de relais du traitement de/par Xarelto
- Nécessité de prendre les comprimés à 15 et 20 mg au cours des repas
- Prise en charge des surdosages
- Utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation
- Que tous les patients doivent être avertis :
  - Des signes et symptômes de saignements et à quel moment consulter un professionnel de santé
  - De l'importance de l'observance au traitement
  - De la nécessité de prendre les comprimés à 15 et 20 mg au cours des repas
  - De la nécessité de garder avec soi en permanence la Carte de Surveillance du Patient fournie dans chaque boîte
  - De la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par Xarelto avant de subir toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également fournir une Carte de Surveillance du Patient dans chaque boîte de médicament, dont le texte est présenté dans l'Annexe III.

- Obligation de mise en place des mesures post-autorisation

Le titulaire de l'AMM doit mettre en place, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Etude prospective de cohorte, menées sur 11000 patients avec pour objectif l'analyse de la tolérance du rivaroxaban dans la prévention secondaire du syndrome coronarien aigu en dehors des essais cliniques mis en place, et tout particulièrement par rapport à la fréquence, sévérité, gestion et conséquence des événements hémorragiques	<ul style="list-style-type: none"><li>• Soumission du protocole en Juin 2013 pour évaluation</li><li>• Transmission des rapports d'analyse intermédiaires tous les ans jusqu'à la fin de l'étude de cohorte</li><li>• Rapport d'analyse intermédiaire sur 5000 patients suivis pendant au moins trois mois pour Q4 2015</li><li>• Soumission du rapport d'étude final pour Q4 2018</li></ul>

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

5 comprimés pelliculés  
10 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
10 x 1 comprimé pelliculé  
100 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/001 5 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)  
EU/1/08/472/002 10 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)  
EU/1/08/472/003 30 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)  
EU/1/08/472/004 100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)  
EU/1/08/472/005 5 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/006 10 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/007 30 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/008 100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)  
EU/1/08/472/009 10 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)  
EU/1/08/472/010 10 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PP/Aluminium)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 10 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE-BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 100 (10 boîtes de 10 x 1) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Allemagne

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

EU/1/08/472/022 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium (conditionnement multiple))

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

Xarelto 10 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE EXTERIEURE, COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE-BOX)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé pelliculé  
rivaroxaban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rivaroxaban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimé pelliculé.  
Les boîtes issues du conditionnement multiple ne peuvent être vendues séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/472/022 100 comprimés pelliculés (10 x10 x1) sous plaquettes thermoformées (PP/Aluminium (conditionnement multiple))

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xarelto 10 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xarelto 10 mg comprimé  
rivaroxaban

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bayer (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### Xarelto 10 mg comprimé pelliculé rivaroxaban

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto
3. Comment prendre Xarelto
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xarelto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Xarelto et dans quel cas est-il utilisé ?

Xarelto contient une substance active appelée rivaroxaban et est utilisé chez l'adulte pour prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines suite à une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou. Votre médecin vous a prescrit ce médicament parce que, suite à une opération, le risque de formation de caillots sanguins est plus élevé.

Xarelto appartient à une classe de médicaments appelés antithrombotiques. Il agit en bloquant un facteur de la coagulation sanguine (le facteur Xa), réduisant ainsi la tendance du sang à former des caillots.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xarelto ?

##### Ne prenez jamais Xarelto

- si vous êtes allergique au rivaroxaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes sujet à des saignements excessifs
- si vous avez une maladie ou une prédisposition au niveau d'un organe qui augmente les risques de saignements importants (par exemple un ulcère de l'estomac, une blessure ou un saignement dans le cerveau, une intervention chirurgicale récente du cerveau ou des yeux)
- si vous prenez d'autres médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), sauf en cas de changement de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte
- si vous présentez une maladie du foie augmentant les risques de saignement
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Si vous êtes dans l'une de ces situations, **ne prenez pas Xarelto et prévenez votre médecin.**

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Xarelto.

### Faites attention avec Xarelto

- si vous présentez un risque accru de saignement, ce qui pourrait être le cas dans les situations suivantes :
- insuffisance rénale modérée ou sévère
- si vous prenez d'autres médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, apixaban ou héparine par ex.), au moment du changement de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie d'abord artérielle ou veineuse par laquelle de l'héparine vous est administrée pour la maintenir ouverte (voir rubrique « Autres médicaments et Xarelto »)
- troubles hémorragiques
- pression artérielle très élevée, non contrôlée par un traitement médicamenteux
- ulcère évolutif de l'estomac ou de l'intestin
- anomalies au niveau des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
- maladie des poumons avec dilatation des bronches et présence de pus (bronchectasie), ou antécédents de saignement dans les poumons

Si vous êtes dans l'une de ces situations, **prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par ce médicament et s'il est nécessaire de vous surveiller étroitement.

- Xarelto n'est pas recommandé après une opération pour fracture de la hanche
- Si l'intervention chirurgicale implique l'utilisation d'un cathéter ou une injection dans la colonne vertébrale (pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou l'injection d'un calmant, par ex.) :
- il est très important que vous preniez Xarelto exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'injection ou le retrait du cathéter ;
- prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes au niveau des intestins ou de la vessie après la fin de l'anesthésie, car des soins urgents sont nécessaires.

### Enfants et adolescents

L'utilisation de Xarelto n'est **pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans**. Les informations disponibles concernant son utilisation chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas suffisantes.

### Autres médicaments et Xarelto

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

### Si vous prenez :

- certains médicaments contre les infections fongiques ou mycoses (le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, par ex.), sauf s'ils sont uniquement appliqués sur la peau ;
- certains antiviraux contre le VIH/SIDA (le ritonavir, par ex.) ;
- d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (l'énoxaparine, le clopidogrel ou les anti-vitamine K tels que la warfarine et l'acénocoumarol, par ex.) ;
- des anti-inflammatoires et des anti-douleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique, par ex.) ;
- de la dronédarone, un médicament destiné à traiter les troubles de rythme cardiaque.

**Prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être augmenté. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par ce médicament et si une surveillance étroite est nécessaire. Si votre médecin pense que vous présentez un risque élevé de développer un ulcère de l'estomac ou de l'intestin, il peut également vous prescrire un traitement préventif contre les ulcères.

**Si vous prenez :**

- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)
- du millepertuis (*Hypericum Perforatum*), un produit à base de plante utilisé pour la dépression
- de la rifampicine, un antibiotique

**Prévenez votre médecin** avant de prendre Xarelto car l'effet de Xarelto pourrait être réduit. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Xarelto et si une surveillance étroite est nécessaire.

**Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas de Xarelto si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si une grossesse est possible, utilisez un contraceptif fiable pendant la période où vous prenez Xarelto. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin qui décidera de la conduite à tenir.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Xarelto peut être à l'origine d'effets secondaires tels que des sensations vertigineuses ou des évanouissements (voir la rubrique 4, « Effets indésirables éventuels »). Ces effets indésirables sont fréquents. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machine si vous êtes sujets à ces symptômes.

**Xarelto contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

**3. Comment prendre Xarelto ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

**Quelle quantité prendre**

La dose recommandée est d'un comprimé (10 mg) par jour.  
Avalez le comprimé, de préférence avec de l'eau.  
Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas.

**À quel moment prendre Xarelto**

Prenez le premier comprimé 6 à 10 heures après votre opération.  
Prenez ensuite un comprimé chaque jour jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.  
Essayez de prendre les comprimés à heure fixe chaque jour afin de ne pas risquer de les oublier.  
Si vous avez bénéficié d'une intervention chirurgicale importante de la hanche, le traitement durera généralement 5 semaines.  
Si vous avez bénéficié d'une intervention chirurgicale importante du genou, le traitement durera généralement 2 semaines.

**Si vous avez pris plus de Xarelto que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de comprimés de Xarelto. L'ingestion de Xarelto en excès augmente le risque de saignement.

**Si vous oubliez de prendre Xarelto**

Si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Prenez le comprimé suivant le lendemain, puis poursuivez normalement votre traitement en prenant un comprimé chaque jour. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**Si vous arrêtez de prendre Xarelto**

N'arrêtez pas de prendre Xarelto sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin car Xarelto prévient l'apparition de complications graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments du même type (les antithrombotiques), Xarelto peut provoquer un saignement pouvant potentiellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ce saignement peut ne pas être apparent.

##### **Effets indésirables éventuels pouvant être le signe d'un saignement:**

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- saignement abondant ou prolongé
- sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexplicable, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine, qui peuvent être les signes d'un saignement.

Votre médecin pourra décider de surveiller plus étroitement votre santé ou de modifier votre traitement.

##### **Liste globale des effets indésirables potentiels :**

**Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (*règles*) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives
- saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil)
- saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus)
- saignement consécutif à une intervention chirurgicale
- suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale
- gonflement des membres
- douleur dans les membres
- fièvre
- diminution du nombre des globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
- accélération des battements cardiaques
- pression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout)
- diminution de la vivacité (faiblesse, fatigue), mal de tête, sensations vertigineuses, évanouissement
- éruption cutanée, démangeaisons
- possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang

**Peu fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne
- saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement
- toux avec expectoration (crachat) de sang
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau
- malaise général
- bouche sèche
- gonflement localisé
- réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau
- urticaire
- altération du fonctionnement des reins ou du foie (pouvant se voir lors des analyses effectuées par votre médecin)

- possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang

**Rare** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- saignement dans un muscle
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)

**Fréquence indéterminée** (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- accumulation de sang (hématome) en complication d'une intervention consistant à introduire au niveau du cœur un cathéter pour traiter des artères coronaires rétrécies (pseudo-anévrisme)
- augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une altération des sensations, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à une hémorragie)
- insuffisance rénale suite à une hémorragie sévère

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

## 5. Comment conserver Xarelto ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur chaque plaquette thermoformée après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Xarelto

- La substance active est le rivaroxaban. Chaque comprimé contient 10 mg de rivaroxaban.
- Les autres composants sont :  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium.  
Pelliculage du comprimé : macrogol 3350, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

### Qu'est-ce que Xarelto et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont ronds, biconvexes, de couleur rouge clair, et portent sur une face la marque de BAYER en croix et sur l'autre le nombre 10 et un triangle. Ils sont fournis dans des plaquettes thermoformées par boîtes de 5, 10 ou 30 comprimés pelliculés, ou dans des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité par boîtes de 10 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé ou dans un conditionnement multiple comprenant 10 boîtes contenant chacune 10 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Allemagne

## **Fabricant**

Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### **België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

### **България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

### **Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

### **Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

### **Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

### **Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

### **Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ: +30-210-618 75 00

### **España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

### **France**

Bayer Santé  
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

### **Hrvatska**

Bayer d.o.o  
Tel : + 385-(0)1-6599 900

### **Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

### **Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

### **Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

### **Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

### **Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

### **Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

### **Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

### **Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

### **Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

### **Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-24 11 18 00

### **Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

### **Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

### **Portugal**

Bayer Portugal S.A  
Tel: +351-21-416 42 00

### **România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

### **Slovenija**

Bayer d.o.o.  
Tel:+386-(0)1-58 14 400

### **Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

### **Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

### **Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00