

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**APO-RIVAROXABAN**

Comprimés de rivaroxaban

Comprimés à 2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, voie orale

Norme Apotex

Anticoagulant

(Classification ATC : B01AF01)

APOTEX INC
150 Signet Drive
Weston (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
5 décembre 2017

Date de révision :
20 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 266991

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	2023-09
1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	2023-09
2 CONTRE-INDICATIONS	2022-08
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2022-08
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2023-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2023-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chirurgie/interventions, Phase préopératoire	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chirurgie/interventions, Anesthésie rachidienne/péridurale périopératoire et ponction lombaire	2022-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale	2022-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, Personnes âgées	2023-09

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	6
1.2 Personnes âgées.....	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	9
4.4 Administration	15
4.5 Dose oubliée	15
5 SURDOSAGE	16
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	18
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	18
7.1 Populations particulières	26
7.1.1 Femmes enceintes	26
7.1.2 Allaitement.....	27
7.1.3 Enfants	27
7.1.4 Personnes âgées.....	27
8 EFFETS INDÉSIRABLES	28
8.1 Aperçu des effets indésirables	28
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	36
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	43
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	44
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données	

quantitatives	48
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché	49
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	49
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	49
9.4 Interactions médicament-médicament	49
9.5 Interactions médicament-aliment	55
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	55
9.7 Interactions médicament- tests de laboratoire	55
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	56
10.1 Mode d'action	56
10.2 Pharmacodynamie	56
10.3 Pharmacocinétique	60
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	68
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	69
PARTI II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	70
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	70
14 ESSAIS CLINIQUES.....	71
14.1 Essais cliniques par indication.....	71
14.2 Études de biodisponibilité comparative	119
15 MICROBIOLOGIE.....	122
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	122
17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE.....	123
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	124

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-RIVAROXABAN (rivaroxaban) en comprimés pelliculés à 10 mg, 15 mg et 20 mg est indiqué pour :

- la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients qui ont subi une arthroplastie totale de la hanche (ATH) ou du genou (ATG) non urgente;
- le traitement de la thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes;
- la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire à qui un traitement anticoagulant convient.

Le comprimé pelliculé APO-RIVAROXABAN (rivaroxaban à 2,5 mg) est indiqué, en association à 75 à 100 mg d'acide acétylsalicylique (AAS), pour :

- la prévention de l'accident vasculaire cérébral, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et la prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans maladie artérielle périphérique (MAP).
- la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'événements indésirables majeurs touchant un membre (ÉIMM) ou d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires indésirables majeurs (ÉCCIM).

APO-RIVAROXABAN (rivaroxaban) en comprimé pelliculé à 15 mg est indiqué pour :

- le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la récurrence de la TEV chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) de 30 à 50 kg après un traitement anticoagulant initial d'au moins 5 jours administré par voie parentérale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

APO-RIVAROXABAN (rivaroxaban) en comprimés pelliculés à 20 mg est indiqué pour :

- le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la récurrence de la TEV chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) de plus de 50 kg après un traitement anticoagulant initial d'au moins 5 jours administré par voie parentérale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Embolie pulmonaire aiguë chez les patients hémodynamiquement instables ou qui doivent subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

Pour le traitement de la TEV, APO-RIVAROXABAN **n'est pas** recommandé comme solution de rechange à l'héparine non fractionnée chez les patients qui présentent une embolie pulmonaire qui sont hémodynamiquement instables ou qui pourraient subir une thrombolyse ou une embolectomie

pulmonaire, car l'innocuité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été démontrées dans ces situations cliniques (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Chez les sujets de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies pour des indications autres que le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la récurrence de la TEV. Le rivaroxaban n'est donc pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans pour des indications autres que le traitement de la TEV et de la prévention de la récurrence de la TEV.

L'innocuité et l'efficacité du rivaroxaban à 2,5 mg et 10 mg n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans; APO-RIVAROXABAN en comprimés pelliculés à 2,5 mg et 10 mg n'est donc pas recommandé chez cette population de patients (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (< 65 ans) : Les études cliniques ont inclus des patients âgés de plus de 65 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – 7.1.4 Personnes âgées](#) et [Insuffisance rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insuffisance rénale](#) et [Personnes âgées \(> 65 ans\)](#)).

On dispose de données sur l'innocuité et l'efficacité (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Saignement actif cliniquement significatif, y compris un saignement gastro-intestinal;
- Lésions ou troubles associés à un risque accru de saignement cliniquement significatif, p. ex. un infarctus cérébral (hémorragique ou ischémique) récent, un ulcère gastroduodéal évolutif avec saignement récent et une altération spontanée ou acquise de l'hémostase;
- Traitement concomitant **par voie générale** par un inhibiteur puissant **tant** de l'isoenzyme CYP3A4 que de la glycoprotéine P (gp-P), comme le cobicistat, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le ritonavir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses](#));
- Traitement concomitant par tout autre anticoagulant, dont les suivants :
 - héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses nécessaires pour assurer la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central;
 - héparines de faible poids moléculaire (HFPM), comme l'énoxaparine et la daltéparine;
 - dérivés de l'héparine, comme le fondaparinux et
 - anticoagulants oraux, comme la warfarine, le dabigatran, l'apixaban et l'édoxaban, sauf quand on passe d'un autre médicament à APO-RIVAROXABAN ou d'APO-RIVAROXABAN à un autre médicament;

- Hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance hépatique](#));
- Grossesse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – 7.1.1 Femmes enceintes](#));
- Allaitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – 7.1.2 Femmes qui allaitent](#));
- Hypersensibilité à APO-RIVAROXABAN ou à l'un des ingrédients de la préparation (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Comme c'est le cas de tout nouvel anticoagulant oral (NACO) qui ne fait pas partie de la famille des antagonistes de la vitamine K, il faut s'assurer que le patient comprenne l'importance de prendre un NACO selon les directives et qu'il soit prêt à les accepter avant d'instaurer un traitement par APO-RIVAROXABAN.

On doit déterminer la clairance de la créatinine (ClCr) estimée chez tous les patients avant d'instaurer un traitement par APO-RIVAROXABAN et surveiller la fonction rénale pendant le traitement par APO-RIVAROXABAN si l'état clinique le justifie. On doit évaluer la fonction rénale par la mesure de la Clcr estimée au moins une fois par année, surtout dans les situations où on pourrait s'attendre à ce que la fonction rénale soit altérée, par exemple en cas d'infarctus aigu du myocarde, d'insuffisance cardiaque décompensée aiguë, d'augmentation de la dose d'un diurétique, de déshydratation et d'hypovolémie. Une détérioration cliniquement significative de la fonction rénale peut exiger une modification de la posologie ou l'abandon du traitement par APO-RIVAROXABAN (voir [Insuffisance rénale](#) ci-dessous).

On peut estimer le débit de filtration glomérulaire en calculant la clairance de la créatinine (Clcr) estimée au moyen de la formule de Cockcroft-Gault, comme suit :

Clcr (mL/min) =

Hommes : $\frac{(140 - \text{âge}) (\text{années}) \times \text{poids (kg)} \times 1,23}{\text{créatinine sérique (mcmol/L)}}$	ou	$\frac{(140 - \text{âge}) (\text{années}) \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 mL)}}$
Femmes : $\frac{(140 - \text{âge}) (\text{années}) \times \text{poids (kg)} \times 1,04}{\text{créatinine sérique (mcmol/L)}}$	ou	$\frac{(140 - \text{âge}) (\text{années}) \times \text{poids (kg)} \times 0,85}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 mL)}}$

Passage d'un anticoagulant administré par voie parentérale à APO-RIVAROXABAN

Le traitement par APO-RIVAROXABAN peut être amorcé une fois qu'on a mis fin à la perfusion intraveineuse d'une dose complète d'héparine ou 0 à 2 heures avant la prochaine injection par voie sous-cutanée prévue d'une dose complète d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) ou de fondaparinux. Chez les patients qui reçoivent de l'héparine, de l'HFPM ou du fondaparinux à titre prophylactique, le traitement par APO-RIVAROXABAN peut être amorcé à compter de 6 heures après la dernière dose prophylactique.

Passage d'APO-RIVAROXABAN à un anticoagulant administré par voie parentérale

Abandonner le traitement par APO-RIVAROXABAN et administrer la première dose de l'anticoagulant par voie parentérale au moment où le patient aurait dû prendre la dose suivante d'APO-RIVAROXABAN.

Passage d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) à APO-RIVAROXABAN

Pour passer d'un AVK à APO-RIVAROXABAN, cesser d'administrer l'AVK et mesurer le rapport international normalisé (RIN). Si le RIN est $\leq 2,5$, amorcer le traitement par APO-RIVAROXABAN à la dose habituelle. Si le RIN est $> 2,5$, attendre qu'il soit $\leq 2,5$ avant d'amorcer le traitement par APO-RIVAROXABAN (voir [Considérations relatives à la surveillance du RIN associé à l'activité d'un AVK pendant un traitement concomitant par APO-RIVAROXABAN](#)).

Passage d'APO-RIVAROXABAN à un AVK

Comme avec tous les anticoagulants à courte durée d'action, il y a un risque que l'activité anticoagulante ne soit pas satisfaisante quand on passe d'APO-RIVAROXABAN à un AVK. Il est important de maintenir un niveau d'activité coagulante satisfaisant quand on fait passer un patient d'un anticoagulant à un autre.

Il faut administrer APO-RIVAROXABAN en concomitance avec l'AVK jusqu'à ce que le RIN soit ≥ 2 . Pendant les 2 premiers jours de la période de conversion, on peut administrer l'AVK à la dose initiale habituelle sans mesure du RIN (voir [Considérations relatives à la surveillance du RIN associé à l'activité d'un AVK pendant un traitement concomitant par APO-RIVAROXABAN](#)). Les enfants qui passent d'APO-RIVAROXABAN à un AVK doivent poursuivre le traitement par APO-RIVAROXABAN pendant 48 heures après avoir reçu la première dose de l'AVK. Par la suite, pendant le traitement concomitant, il faut déterminer le RIN de façon appropriée, juste avant la dose suivante de rivaroxaban. Le traitement par le rivaroxaban peut être abandonné une fois que le RIN est > 2 . Le RIN peut être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban et devrait refléter de manière fiable l'effet anticoagulant de l'AVK.

Considérations relatives à la surveillance du RIN associé à l'activité d'un AVK pendant un traitement concomitant par APO-RIVAROXABAN

En général, après le début du traitement par un AVK, l'effet anticoagulant initial n'est pas facilement décelable avant au moins 2 jours, et le plein effet thérapeutique est atteint en 5 à 7 jours. Par conséquent, il est rarement nécessaire de surveiller le RIN au cours des 2 premiers jours après le début du traitement par un AVK. De la même façon, le RIN demeure élevé pendant quelques jours après la fin du traitement par un AVK.

Bien que le traitement par APO-RIVAROXABAN entraîne une augmentation du RIN, selon le moment de la mesure (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)), le RIN ne constitue pas une mesure valide pour l'évaluation de l'activité anticoagulante d'APO-RIVAROXABAN. Le RIN est étalonné et validé uniquement pour les AVK et ne doit pas être utilisé pour les autres anticoagulants, y compris le rivaroxaban.

Quand on fait passer un patient d'APO-RIVAROXABAN à un AVK, le RIN ne doit être utilisé que pour évaluer l'effet anticoagulant de l'AVK, et non celui d'APO-RIVAROXABAN. Par conséquent, pendant le traitement concomitant par APO-RIVAROXABAN et un AVK, si le RIN doit être mesuré, il faut le faire au moins 24 heures après la dernière dose d'APO-RIVAROXABAN et juste avant la prochaine dose d'APO-RIVAROXABAN, car à ce moment, la concentration d'APO-RIVAROXABAN restant dans la circulation sanguine est trop faible pour avoir un effet cliniquement important sur le RIN. Si le RIN est mesuré plus tôt que juste avant la prochaine dose d'APO-RIVAROXABAN, il ne reflètera pas l'effet anticoagulant de l'AVK, car la prise d'APO-RIVAROXABAN peut aussi modifier le RIN, entraînant des résultats aberrants (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG

La dose recommandée est d'un comprimé à 10 mg une fois par jour. APO-RIVAROXABAN à 10 mg peut être pris avec ou sans nourriture. La dose initiale doit être prise dans les 6 à 10 heures suivant la chirurgie, à condition que l'hémostase ait été établie. Si l'hémostase n'est pas établie, le traitement doit être retardé.

La durée d'administration dépend du type de chirurgie.

- Après une ATH non urgente, les patients doivent être traités par APO-RIVAROXABAN pendant 35 jours.
- Après une ATG non urgente, les patients doivent être traités par APO-RIVAROXABAN pendant 14 jours.

Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes

APO-RIVAROXABAN n'est PAS recommandé comme solution de rechange à l'héparine non fractionnée chez les patients qui présentent une embolie pulmonaire aiguë qui sont hémodynamiquement instables ou qui pourraient subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, car l'innocuité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques (voir [1 INDICATIONS](#)).

La dose recommandée pour le traitement initial de la TVP ou de l'EP aiguë est de 15 mg deux fois par jour (un comprimé le matin et un comprimé le soir) pendant les 3 premières semaines, suivie d'une dose de 20 mg une fois par jour pour la poursuite du traitement et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes.

Il faut envisager un traitement de courte durée (au moins 3 mois) chez les patients qui présentent une TVP ou une EP provoquée par d'importants facteurs de risque transitoires (p. ex. une chirurgie majeure récente ou un traumatisme récent). La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation minutieuse de ses avantages compte tenu des risques de saignement.

Après au moins 6 mois de traitement de la TVP ou de l'EP, la dose recommandée pour la prévention de la TVP ou de l'EP récurrentes est de 20 ou 10 une fois par jour, selon une évaluation individuelle du risque de récurrence de la TVP ou de l'EP et du risque de saignement. Par exemple, quand on considère que le risque de TVP ou d'EP récurrentes est élevé, comme chez les patients qui présentent des maladies concomitantes compliquées et un risque élevé de récurrence de la TEV, il faut envisager une dose de 20 mg.

Il faut envisager un traitement de plus longue durée en cas de TVP ou d'EP provoquées par des facteurs de risque permanents, de TVP ou d'EP non provoquées ou d'antécédents de TVP ou d'EP récurrentes.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 30 mg au cours des 3 premières semaines de traitement et de 20 mg par la suite.

Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 15 mg et 20 mg doivent être pris avec de la nourriture. Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 10 mg peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TEV chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans qui pèsent au moins 30 kg

Posologie appropriée

La dose est déterminée en fonction du poids corporel.

Chez les enfants ayant un poids corporel d'au moins 30 kg et de moins de 50 kg, on peut administrer un comprimé APO-RIVAROXABAN à 15 mg une fois par jour.

Chez les enfants qui pèsent plus de 50 kg, on peut administrer un comprimé APO-RIVAROXABAN à 20 mg une fois par jour.

Instauration du traitement par APO-RIVAROXABAN chez les enfants de moins de 18 ans

Chez les enfants de moins de 18 ans, le traitement par APO-RIVAROXABAN doit être instauré après un traitement anticoagulant initial d'au moins 5 jours par une héparine administrée par voie parentérale. La posologie d'APO-RIVAROXABAN est déterminée en fonction du poids corporel (voir le [tableau 1](#)).

Tableau 1 – Schéma posologique du rivaroxaban ajusté en fonction du poids corporel chez les enfants de moins de 18 ans, en milligramme de comprimés

Forme pharmaceutique	Poids corporel (kg)		Schéma posologique [mg]	Dose quotidienne totale [mg]
	Min.	Max.	Une fois par jour	
Comprimés	30	< 50	15 mg	15 mg
	≥ 50		15 mg	15 mg

Le poids d'un enfant doit être surveillé, et la dose examinée régulièrement pour s'assurer de maintenir une dose thérapeutique.

Durée du traitement

Le traitement par APO-RIVAROXABAN doit être poursuivi pendant au moins 3 mois chez tous les enfants qui pèsent au moins 30 kg et qui présentent une thrombose liée à un cathéter. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 12 mois lorsque cela est cliniquement nécessaire. Le rapport risque-avantage associé à la poursuite du traitement après 3 mois doit être évalué individuellement en tenant compte du risque de thrombose récurrente par rapport au risque de saignement potentiel.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire

La dose recommandée est d'un comprimé APO-RIVAROXABAN à 20 mg une fois par jour, avec de la nourriture (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Clcr de 30 à 49 mL/min), la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour, avec de la nourriture (voir [Insuffisance rénale](#) ci-dessous).

La dose quotidienne maximale recommandée est de 20 mg.

Prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde, du décès d'origine cardiovasculaire, de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'événements indésirables majeurs touchant un membre (ÉIMM) ou d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires indésirables majeurs (ÉCCIM)

Le schéma recommandé pour la protection vasculaire chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou présentant une MAP symptomatique et exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM est d'un comprimé APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg 2 f.p.j., dont un en association à une dose quotidienne de 75 à 100 mg d'AAS. Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg peuvent être pris avec des aliments ou non.

Le traitement doit se poursuivre tant que les avantages l'emportent sur les risques.

Chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou présentant une MAP symptomatique et exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM, le traitement par APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg 2 f.p.j. n'est pas indiqué en association à la bithérapie antiplaquettaire.

Infarctus aigu du myocarde : Il faut envisager l'abandon du traitement par APO-RIVAROXABAN en présence d'un infarctus aigu du myocarde si le traitement de l'infarctus du myocarde exige une intervention effractive, comme une revascularisation coronarienne percutanée ou un pontage aortocoronarien. Il faut aussi envisager d'abandonner le traitement par APO-RIVAROXABAN si un traitement thrombolytique doit être instauré, car le risque de saignement pourrait être accru. Les patients qui présentent un infarctus aigu du myocarde doivent être traités selon les lignes directrices cliniques actuelles. Chez ces patients, le traitement par APO-RIVAROXABAN peut être repris après ces interventions de revascularisation, quand l'état clinique le justifie, pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique.

Chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire, l'administration concomitante d'AAS ou de clopidogrel et de rivaroxaban augmente le risque de saignement. Chez un patient traité par l'AAS ou un autre antiplaquettaire pour la prévention de l'infarctus du myocarde, le rivaroxaban doit être administré avec prudence. Une étroite surveillance clinique est recommandée.

Autres situations exigeant un traitement thrombolytique : Le traitement par APO-RIVAROXABAN doit être abandonné en présence d'un AVC ischémique aigu pour lequel la pratique clinique actuelle exige l'administration d'un traitement thrombolytique. Le traitement par APO-RIVAROXABAN peut être repris plus tard, si l'état clinique le justifie. La mesure du temps de prothrombine (TP), en secondes, au moyen du réactif Neoplastin® peut éclairer les décisions thérapeutiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Administration concomitante d'APO-RIVAROXABAN à 10 mg, 15 mg et 20 mg et d'antiplaquettaires : L'administration concomitante d'APO-RIVAROXABAN et d'antiplaquettaires augmente le risque de saignement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Saignement](#)). Si on envisage l'administration concomitante d'un antiplaquettaire et d'APO-RIVAROXABAN en comprimés à 10 mg, 15 mg ou 20 mg, les avantages et les risques potentiels du traitement doivent être considérés avec soin, en soupesant le risque accru de saignement en regard de l'avantage escompté.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse : Les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une intervention coronarienne percutanée (ICP) avec pose d'endoprothèse doivent recevoir une dose réduite d'APO-RIVAROXABAN, soit 15 mg une fois par jour (ou 10 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée [Clcr de 30 à 49 mL/min]), en association avec un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ (p. ex. le clopidogrel). Ce schéma thérapeutique est recommandé pendant une durée maximale de 12 mois après une ICP avec pose d'endoprothèse (voir [10.2 Pharmacodynamie – Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse](#)). Après la fin du traitement antiplaquettaire, la posologie du rivaroxaban doit être changée pour la dose standard chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Cardioversion : Les patients peuvent continuer de recevoir APO-RIVAROXABAN pendant la cardioversion (voir [10.2 Pharmacodynamie – Patients qui subissent une cardioversion](#)).

Insuffisance hépatique

APO-RIVAROXABAN est contre-indiqué en présence d'une hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement pertinent. Les patients présentant une insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie chronique ont été exclus des essais cliniques pivots.

Les données cliniques limitées sur les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée indiquent une augmentation significative de l'activité pharmacologique. APO-RIVAROXABAN doit être administré avec prudence chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Insuffisance hépatique](#)).

Les données limitées sur les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère sans coagulopathie indiquent qu'il n'y a aucune différence dans la réponse pharmacodynamique et la pharmacocinétique comparativement à celles observées chez les sujets en bonne santé.

On ne dispose d'aucune donnée chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Tableau 2 – Posologie et administration pour les patients adultes en fonction de la fonction rénale

Clairance de la créatinine (Clcr) Indication	Normale > 80 mL/min	Légère diminution 50 à 80 mL/min	Diminution modérée 30 à 49 mL/min	Diminution marquée* 15 à < 30 mL/min	< 15 mL/min
Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG	10 mg 1 f.p.j.			10 mg 1 f.p.j.	APO-RIVAROXABAN n'est pas recommandé
Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes	15 mg 2 f.p.j. pendant 3 semaines, puis 20 mg 1 f.p.j.			15 mg 2 f.p.j. pendant 3 semaines, puis 20 mg 1 f.p.j.	
Prévention de la TVP et de l'EP récurrentes après au moins 6 mois de traitement	10 mg ou 20 mg 1 f.p.j			10 mg ou 20 mg 1 f.p.j	
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire	20 mg 1 f.p.j.	15 mg 1 f.p.j.		15 mg 1 f.p.j.	
Prévention de l'AVC, du décès d'origine CV et de l'IM et prévention de l'IAM et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou présentant une MAP symptomatique et exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM	2,5 mg 2 f.p.j. et 75 à 100 mg d'AAS 1 f.p.j.			2,5 mg 2 f.p.j. et 75 à 100 mg d'AAS 1 f.p.j.	

Clcr = clairance de la créatinine; f.p.j. = fois par jour

* APO-RIVAROXABAN doit être utilisé avec prudence.

APO-RIVAROXABAN doit être administré avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban. Le médecin doit sopeser les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer APO-RIVAROXABAN aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée et dont la clairance de la créatinine

est près du seuil de l'insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL/min) ou dont la fonction rénale pourrait se détériorer pendant le traitement. Il faut surveiller la fonction rénale de près chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Clcr de 15 à < 30 mL/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban peuvent être significativement plus élevées que chez des volontaires en bonne santé (1,6 fois plus élevées en moyenne), ce qui peut entraîner un risque accru de saignement. Comme les données cliniques sont limitées, le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez ces patients. On ne dispose d'aucune donnée clinique pour les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min. APO-RIVAROXABAN n'est donc pas recommandé chez les patients dont la ClCr est < 15 mL/min. Les patients qui présentent une insuffisance rénale aiguë pendant le traitement par APO-RIVAROXABAN doivent abandonner ce traitement.

Insuffisance rénale (chez les enfants)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les enfants dont le poids corporel est d'au moins 30 kg qui présente une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire : 50-80 mL/min/1,73 m²), d'après les données chez les adultes et les données limitées chez les enfants (voir [10.3 Pharmacocinétique – Insuffisance rénale](#)).

APO-RIVAROXABAN n'est pas recommandé chez les enfants dont le poids corporel est d'au moins 30 kg atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire : < 50 mL/min/1,73 m²), car aucune donnée clinique n'est disponible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale](#)).

Sexe, race ou poids corporel

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction du sexe ou de la race (voir [10.3 Pharmacocinétique – Sexe, Origine ethnique, et Poids corporel](#)).

La posologie d'APO-RIVAROXABAN chez les enfants est déterminée en fonction du poids corporel (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TEV chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans qui pèsent au moins 30 kg](#)).

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est généralement requis chez les personnes âgées. Le vieillissement peut être associé à un déclin de la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insuffisance rénale](#)).

Enfants (< 18 ans)

Chez les enfants de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies pour des indications autres que le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la récurrence de la TEV. Le rivaroxaban n'est donc pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans pour des indications autres que le traitement de la TEV et la prévention de la récurrence de la TEV.

L'innocuité et l'efficacité d'APO-RIVAROXABAN en comprimés pelliculés à 2,5 mg et 10 mg n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans; APO-RIVAROXABAN en comprimés pelliculés à 2,5 mg et 10 mg n'est donc pas recommandé chez cette population de patients.

4.4 Administration

Comprimé :

Le comprimé doit être avalé avec un liquide.

Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 15 mg et à 20 mg doivent être pris avec de la nourriture (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

Les comprimés APO-RIVAROXABAN ne doivent pas être fractionnés ni écrasés. Pour les enfants, les comprimés APO-RIVAROXABAN ne doivent pas être fractionnés. APO-RIVAROXABAN en comprimés à 15 mg ou 20 mg est indiqué pour les enfants dont le poids corporel est d'au moins 30 kg seulement.

Pour les enfants qui ne sont pas en mesure d'avaler des comprimés entiers à 15 mg ou 20 mg, il est possible de prescrire un autre médicament à base de rivaroxaban.

Administration de comprimés écrasés :

Pour les patients qui sont incapables d'avaler des comprimés entiers, on peut écraser les comprimés APO-RIVAROXABAN, les mélanger avec de la compote de pommes immédiatement avant l'administration et les administrer par voie orale. L'administration de comprimés APO-RIVAROXABAN à 15 ou 20 mg écrasés doit être immédiatement suivie de l'ingestion d'aliments.

Un comprimé APO-RIVAROXABAN écrasé peut aussi être administré au moyen d'une sonde nasogastrique. Après avoir confirmé la position gastrique de la sonde nasogastrique, le comprimé écrasé doit être mis en suspension dans 50 mL d'eau et administré par la sonde nasogastrique, après quoi on doit rincer la sonde à l'eau. Comme l'absorption du rivaroxaban dépend du lieu de libération du médicament dans le tractus gastro-intestinal, on doit éviter d'administrer APO-RIVAROXABAN en aval de l'estomac pour ne pas réduire l'absorption et, partant, l'exposition au médicament. L'administration de comprimés APO-RIVAROXABAN à 15 ou à 20 mg écrasés doit être immédiatement suivie d'une alimentation entérale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

Selon une étude de compatibilité *in vitro*, rivaroxaban présent dans une solution aqueuse préparée au moyen d'un comprimé écrasé n'est pas adsorbé à la sonde nasogastrique en PVC ou en PVC ou en silicone.

Aucune étude n'a été menée sur l'administration de comprimés rivaroxaban à 2,5 mg et de comprimés d'AAS écrasés et mélangés avec de la compote de pommes ou mis en suspension dans de l'eau et administrés par une sonde nasogastrique.

4.5 Dose oubliée

Il est essentiel de respecter le schéma posologique donné.

- Un comprimé APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg **deux fois** par jour

Si le patient a oublié de prendre un comprimé à 2,5 mg, il doit prendre le suivant à l'heure prévue.

- APO-RIVAROXABAN à 10 mg, 15 mg ou 20 mg **une fois** par jour :

Si le patient a oublié de prendre une dose d'APO-RIVAROXABAN, il doit la prendre immédiatement et, le jour suivant, continuer avec le schéma d'une prise unique quotidienne, comme avant. Le patient ne doit pas prendre deux doses pour compenser une dose oubliée.

- APO-RIVAROXABAN à 15 mg **deux fois** par jour :

Si le patient a oublié de prendre une dose pendant la phase du traitement où il prend un comprimé à 15 mg deux fois par jour, il doit prendre la dose suivante immédiatement pour s'assurer que la dose totale soit de 30 mg par jour. Dans ce cas, il peut prendre deux comprimés à 15 mg en même temps. Le lendemain, il doit recommencer à prendre un comprimé à 15 mg deux fois par jour, conformément aux recommandations.

- APO-RIVAROXABAN à 15 mg ou 20 mg **une fois** par jour chez les enfants :

Si le patient prend le rivaroxaban une fois par jour, il doit prendre la dose oubliée dès qu'il s'en rend compte, mais le même jour seulement. Sinon, il doit sauter cette dose et prendre la dose suivante comme prescrit. Le patient ne doit pas prendre deux doses pour compenser une dose oubliée.

Le jour suivant, l'enfant doit continuer à suivre le schéma posologique quotidien habituel.

5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Une surdose après l'administration d'APO-RIVAROXABAN peut entraîner des complications hémorragiques en raison des propriétés pharmacodynamiques du médicament.

Chez les adultes, de rares cas de surdose ont été signalés avec la prise d'une dose allant jusqu'à 600 mg, sans complications hémorragiques ni d'autres effets indésirables. Les données disponibles chez les enfants sont limitées. Chez les adultes, aucune augmentation additionnelle de la concentration plasmatique moyenne n'est prévue, car l'absorption de doses suprathérapeutiques de 50 mg et plus est limitée par un effet plafond de la solubilité. On ne dispose toutefois pas de données sur les doses suprathérapeutiques chez les enfants.

Il n'y a pas d'antagoniste spécifique d'APO-RIVAROXABAN. L'utilisation de charbon activé peut être envisagée en cas de surdose d'APO-RIVAROXABAN. L'administration de charbon activé jusqu'à 8 heures après la surdose peut réduire l'absorption d'APO-RIVAROXABAN.

Comme APO-RIVAROXABAN se lie fortement aux protéines plasmatiques, on ne s'attend pas à ce qu'il soit éliminé par dialyse (voir [10.3 Pharmacocinétique – Distribution](#)).

Prise en charge des saignements

En cas de complications hémorragiques chez un patient recevant APO-RIVAROXABAN, il faut interrompre temporairement le traitement et rechercher la source du saignement. La demi-vie d'APO-RIVAROXABAN est d'environ 5 à 13 heures chez les adultes. Chez les enfants, la demi-vie, estimée au moyen d'approches selon des modèles pharmacocinétiques de la population, est plus courte (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Il faut envisager la reprise du traitement antithrombotique, quand la situation clinique le permet, pour maîtriser de façon appropriée le risque de thrombose sous-jacente.

La prise en charge du saignement doit être individualisée selon la gravité et le site du saignement. On doit au besoin administrer un traitement symptomatique approprié, comme une compression mécanique (p. ex. en cas d'épistaxis grave), une hémostase chirurgicale avec interventions visant à contenir le saignement, un remplacement liquidien et un soutien hémodynamique ou l'administration de produits sanguins (globules rouges concentrés ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie connexe) ou de plaquettes.

Si les mesures ci-dessus ne permettent pas de maîtriser le saignement, il faut envisager l'administration d'une des substances qui favorisent la coagulation ci-dessous :

- concentré de complexe prothrombique activé (CCPA), p. ex. FEIBA;
- concentré de complexe prothrombique (CCP);
- facteur VIIa recombinant (FVIIar).

Toutefois, l'expérience acquise sur l'administration de ces produits chez des adultes et des enfants recevant le rivaroxaban est très limitée.

Au cours d'une étude à double insu contrôlée par placebo et à répartition aléatoire, un concentré de complexe prothrombique (CCP) non activé administré à 6 sujets de sexe masculin en bonne santé qui avaient déjà reçu le rivaroxaban a totalement inversé l'effet anticoagulant du rivaroxaban en 15 minutes, selon des tests de coagulation. Bien que cette étude puisse avoir d'importantes répercussions cliniques, cet effet du CCP n'a pas encore été confirmé chez les patients présentant un saignement actif qui ont déjà été traités par le rivaroxaban.

Le sulfate de protamine et la vitamine K ne devraient pas influencer sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban. On a peu d'expérience sur l'administration d'acide tranexamique et aucune expérience sur l'administration d'acide aminocaproïque et d'aprotinine chez les adultes qui reçoivent le rivaroxaban. On n'a aucune expérience sur l'administration de ces médicaments chez les enfants qui reçoivent le rivaroxaban. Il n'y a aucune justification scientifique d'un avantage de la desmopressine, un hémostatique général, chez les personnes traitées par le rivaroxaban et on n'a pas d'expérience de son administration chez ces personnes.

Le temps de prothrombine (TP), mesuré en secondes, est modifié par le rivaroxaban de façon proportionnelle à la dose et est en étroite corrélation avec la concentration plasmatique si le réactif Neoplastin® est utilisé. Chez les patients qui présentent une hémorragie, la mesure du TP (au moyen du réactif Neoplastin®) peut être utile pour déterminer si l'activité anticoagulante est excessive. Le RIN **NE DOIT PAS** être utilisé pour évaluer l'effet anticoagulant du rivaroxaban (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé, 10 mg, 15 mg et 20 mg	Alcool polyvinylique, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, lactose anhydre, oxyde de fer rouge euroxide (10 mg, 15 mg, 20 mg), oxyde de fer jaune (2,5 mg), poloxamère 407, polyéthylèneglycol 8000, stéarate de magnésium et talc.

Comprimés à 2,5 mg :

APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg est formulé sous forme de comprimés pelliculés biconvexes, de forme ronde, de couleur jaune, portant les inscriptions « R » au-dessus de « 2.5 » gravées sur un côté et ne portant aucune inscription sur l'autre, emballés en plaquettes thermoformées de 60 (6 x 10) comprimés et en flacons de 100 comprimés.

Comprimés à 10 mg :

Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 10 mg sont formulés sous forme de comprimés pelliculés, biconvexes, ronds, de couleur rouge pâle, portant l'inscription « APO » sur côté et « R » sur « 10 » sur l'autre, emballés en plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10) comprimés et en bouteilles de 30, 50 et 100 comprimés.

Comprimés à 15 mg :

Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 15 mg sont formulés sous forme de comprimés pelliculés, biconvexes, ronds, de couleur rouge, portant l'inscription « APO » sur côté et « R » sur « 15 » sur l'autre, emballés en plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10) comprimés et en bouteilles de 30 et 100 comprimés.

Comprimés à 20 mg :

Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 20 mg sont formulés sous forme de comprimés pelliculés, biconvexes, ronds, de couleur rouge foncé, portant l'inscription « APO » sur côté et « R » sur « 20 » sur l'autre, emballés en plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10) comprimés et en bouteilles de 30 et 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'ABANDON PRÉMATURÉ DU TRAITEMENT PAR TOUT ANTICOAGULANT ORAL, Y COMPRIS APO-RIVAROXABAN, AUGMENTE LE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES.

Pour réduire ce risque, il faut envisager l'administration d'un autre anticoagulant si on abandonne le traitement par APO-RIVAROXABAN pour une raison autre qu'un saignement pathologique ou la fin du traitement anticoagulant.

Saignement

Comme les autres anticoagulants, APO-RIVAROXABAN doit être prescrit avec prudence chez les patients qui présentent un risque accru de saignement. Un saignement peut survenir dans n'importe quelle partie de l'organisme pendant le traitement par le rivaroxaban. Il faut tenir compte du risque d'hémorragie quand on évalue l'état de tout patient qui reçoit un anticoagulant. En cas de chute inexplicable du taux d'hémoglobine ou de la tension artérielle, il faut rechercher un site de saignement. APO-RIVAROXABAN ne doit pas être prescrit à un patient chez qui le risque de saignement est élevé (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

En cas de saignement grave, il faut abandonner le traitement par APO-RIVAROXABAN et rechercher sans tarder la source du saignement.

Une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie) est recommandée pendant toute la période de traitement, surtout en présence de plusieurs facteurs de risque de saignement (voir le [tableau 4](#) ci-dessous).

Tableau 4 – Facteurs qui augmentent le risque d'hémorragie	
Facteurs qui augmentent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban	Insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL/min)
	Traitement concomitant par voie générale par un inhibiteur puissant tant de l'isoenzyme CYP3A4 que de la gp-P
Interactions pharmacodynamiques	AINS
	Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'AAS, le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélol
	Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
Maladies/interventions associées à des risques d'hémorragie particuliers	Troubles de la coagulation congénitaux ou acquis
	Thrombopénie ou anomalies fonctionnelles plaquettaires
	Hypertension artérielle grave non maîtrisée
	Maladies ulcéreuses gastro-intestinales évolutives
	Saignement gastro-intestinal récent
	Rétinopathie vasculaire, comme une rétinopathie hypertensive ou diabétique
	Hémorragie intracrânienne récente
	Anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales
	Récente chirurgie du cerveau, de la colonne vertébrale ou de l'œil
	Bronchiectasie ou antécédents de saignement pulmonaire
Autres	Âge > 75 ans

L'administration concomitante d'un médicament qui modifie l'hémostase augmente le risque de saignement. La prudence s'impose chez les patients qui sont aussi traités par des médicaments qui modifient l'hémostase, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS), les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir également [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Les patients traités par rivaroxaban à 2,5 mg et l'AAS ne doivent recevoir un traitement concomitant de longue durée par un AINS que si les avantages l'emportent sur le risque d'hémorragie.

Chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire et une affection qui justifie l'administration d'un ou deux antiplaquettaires, les avantages et des risques potentiels doivent être considérés avec soin avant d'administrer ce traitement en association avec APO-RIVAROXABAN.

Le traitement par rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. n'a pas été étudié en association à la bithérapie antiplaquettaire (BTAP) ou en remplacement de celle-ci pour la prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et la prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans maladie artérielle périphérique (MAP). L'association n'a pas non plus été étudiée pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'événements indésirables majeurs touchant un membre (ÉIMM) ou d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires indésirables majeurs (ÉCCIM).

Le rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. n'est pas indiqué chez les patients atteints de maladie athéroscléreuse instable quand la BTAP est indiquée.

Au cours de l'essai ROCKET AF, on a déterminé que l'utilisation concomitante d'AAS (presque exclusivement d'une dose de 100 mg ou moins) avec le rivaroxaban ou la warfarine était un facteur de risque indépendant de saignement majeur (voir également [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Le prasugrel et le ticagrélor, des antiplaquettaires, n'ont pas été étudiés en association avec le rivaroxaban; ils ne sont donc pas recommandés comme traitement concomitant.

On doit généralement éviter l'utilisation de thrombolytiques pendant un infarctus aigu du myocarde (IM) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) aigu chez les patients traités par le rivaroxaban en raison de l'augmentation prévue du risque de saignement majeur (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Autres situations exigeant un traitement thrombolytique](#)).

Les patients atteints d'une affection maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignement et de thrombose que les patients ne présentant pas d'affection maligne. Chez les patients atteints d'une affection maligne qui reçoivent un traitement antithrombotique par le rivaroxaban, le risque de saignement peut être accru, surtout dans l'appareil gastro-intestinal, l'appareil génito-urinaire ou l'appareil respiratoire. Il faut soupeser les avantages individuels du traitement antithrombotique en regard du risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer évolutif, en fonction du site de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie.

Appareil cardiovasculaire

Patients atteints d'une maladie valvulaire

APO-RIVAROXABAN n'est ni indiqué ni recommandé pour la thromboprophylaxie chez les patients qui ont récemment subi un remplacement valvulaire aortique transcathéter (RVAT). Au cours d'une étude clinique contrôlée et à répartition aléatoire (GALILEO), le traitement par le rivaroxaban n'a pas démontré d'avantage clinique par rapport à une stratégie antiplaquettaire. Selon l'analyse en intention de traiter (ITT), la mortalité toutes causes confondues et les événements thromboemboliques et de saignement ont été plus fréquents chez les patients répartis au hasard pour recevoir le rivaroxaban. On n'a pas pu établir de lien de causalité entre le rivaroxaban et la mortalité toutes causes confondues.

L'innocuité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été étudiées chez les porteurs d'autres prothèses valvulaires cardiaques ou les patients ayant subi d'autres interventions valvulaires, ni chez les patients présentant une maladie cardiaque rhumatismale hémodynamiquement significative, surtout une sténose mitrale. Il n'y a pas de données qui démontrent que le rivaroxaban procure un effet anticoagulant satisfaisant chez les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, qu'ils présentent une fibrillation auriculaire ou non. APO-RIVAROXABAN n'est donc pas recommandé dans ce contexte.

Il faut remarquer qu'au cours de l'essai pivot de phase III ROCKET AF ayant porté sur l'administration du rivaroxaban pour la prévention de l'AVC chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire, 14 % des patients présentaient une autre maladie valvulaire, notamment une sténose aortique et une régurgitation aortique ou mitrale. Les patients qui avaient déjà subi une réparation de la valvule mitrale n'étaient pas exclus de l'étude. La proportion des sujets de l'essai ROCKET AF qui avaient déjà subi une réparation de la valvule mitrale est inconnue, car aucune information à ce sujet n'a été recueillie spécifiquement au cours de cette étude.

Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

APO-RIVAROXABAN n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents de thrombose chez qui un syndrome des antiphospholipides est diagnostiqué. En particulier en présence d'une triple positivité (pour l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipines et les anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par le rivaroxaban est associé à une augmentation des taux d'événements thrombotiques récurrents par rapport au traitement par les antagonistes de la vitamine K.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse

On dispose des données cliniques d'une étude interventionnelle ouverte dont le principal objectif était d'évaluer l'innocuité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse. Les données sur l'efficacité chez cette population de patients sont limitées (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse](#); [10.2 Pharmacodynamie – Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse](#)).

Antécédents d'AVC hémorragique ou lacunaire

On n'a pas étudié les patients atteints de coronaropathie/maladie artérielle périphérique qui ont des antécédents d'AVC hémorragique ou lacunaire. Il faut éviter l'association d'APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg 2 f.p.j. à l'AAS chez ces patients.

Antécédents d'AVC ischémique non lacunaire

On n'a pas étudié les patients atteints de coronaropathie/maladie artérielle périphérique qui avaient présenté un AVC ischémique non lacunaire moins d'un mois auparavant. Il faut éviter l'association d'APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg 2 f.p.j. à l'AAS au cours du mois suivant un AVC (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Interactions médicamenteuses

Les études sur les interactions médicamenteuses n'ont été menées qu'auprès d'adultes. Il faut tenir compte des renseignements figurant dans cette section pour les enfants (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Interaction avec les inhibiteurs puissants tant de l'isoenzyme CYP3A4 que de la gp-P

L'utilisation d'APO-RIVAROXABAN est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent par voie générale un traitement concomitant par un inhibiteur puissant tant de l'isoenzyme CYP3A4 que de la gp-P, comme le cobicistat, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole ou le ritonavir. Ces médicaments peuvent augmenter de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (2,6 fois plus élevées en moyenne), ce qui augmente le risque de saignement.

La dronédarone ne doit pas être utilisée avec le rivaroxaban, car elle peut accroître l'exposition au rivaroxaban en inhibant la gp-P et l'isoenzyme CYP3A4 et, par conséquent, augmenter le risque de saignement.

Interaction avec les inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP3A4

Le fluconazole (un antifongique azolé qui est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP3A4) et l'érythromycine n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au rivaroxaban (augmentation 1,4 et 1,3 fois supérieure, respectivement) et peuvent être administrés en concomitance avec APO-RIVAROXABAN chez les patients dont la fonction rénale est normale (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'utilisation d'APO-RIVAROXABAN chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère et modérée et traités en association avec un médicament qui était à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP3A4, comme l'érythromycine, a entraîné une augmentation 1,8 et 2 fois supérieure, respectivement, de l'exposition au rivaroxaban par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale et qui ne prenaient pas de médicament concomitant. La prudence s'impose si le rivaroxaban doit être utilisé chez de tels sujets.

Interaction avec les inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4

L'administration concomitante de rivaroxaban et d'inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4, comme

la rifampicine, et la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, des anticonvulsivants, réduit l'exposition au rivaroxaban (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). On doit généralement éviter l'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4, car l'efficacité de rivaroxaban pourrait être compromise (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Insuffisance hépatique

Les patients qui présentent une hépatopathie significative (p. ex. hépatite aiguë clinique, hépatite chronique active et cirrrose) ont été exclus des essais cliniques. APO-RIVAROXABAN est donc contre-indiqué en présence d'une hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et d'un risque de saignement cliniquement significatif.

Les données disponibles limitées sur les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère sans coagulopathie indiquent qu'il n'y a aucune différence dans la réponse pharmacodynamique et la pharmacocinétique comparativement à celles observées chez les sujets en bonne santé.

On ne dispose d'aucune donnée clinique chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Chirurgie / interventions

Comme avec tout anticoagulant, les patients traités par le rivaroxaban qui subissent une chirurgie ou une autre intervention effractive présentent un risque accru de saignement. Dans ces circonstances, un arrêt temporaire du traitement par APO-RIVAROXABAN peut être nécessaire.

Chez un patient qui reçoit en concomitance des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et qui doit subir une chirurgie non urgente, si on ne souhaite pas produire d'effet antiplaquettaire, il faut abandonner le traitement par les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire selon les instructions figurant dans la monographie du fabricant.

Les données cliniques disponibles pour les patients qui subissent une chirurgie après une fracture de membre inférieur sont limitées. Ces patients faisaient partie d'un sous-groupe qui n'avait pas été prédéfini en vue de l'inscription à une étude de cohorte internationale ouverte et non interventionnelle (pas de critères d'exclusion) visant à comparer l'incidence des événements thromboemboliques symptomatiques chez des patients subissant une chirurgie non urgente de la hanche ou du genou qui n'avaient pas été répartis au hasard pour recevoir un traitement par le rivaroxaban ou un quelconque traitement pharmacologique standard local.

Phase préopératoire

Chez les patients qui doivent subir une intervention effractive ou chirurgicale, le traitement par APO-RIVAROXABAN à 10 mg, 15 mg ou 20 mg doit si possible, en raison du risque accru d'hémorragie, être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention, selon le jugement clinique du médecin. Le traitement par APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg doit être interrompu au moins 12 heures avant l'intervention. Chez un patient qui doit subir une chirurgie élective, si on ne souhaite pas produire d'effet antiplaquettaire, on doit, selon les lignes directrices thérapeutiques actuelles, abandonner le traitement par les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Si l'intervention ne peut être reportée, il faut évaluer l'augmentation du risque d'hémorragie à la lumière de l'urgence de l'intervention. Quand le risque d'hémorragie est élevé ou en cas de chirurgie lourde pouvant exiger une hémostase complète,

même si les données sont limitées, on doit envisager d'interrompre le traitement par APO-RIVAROXABAN de deux à quatre jours avant la chirurgie, selon la situation clinique.

Anesthésie rachidienne/péridurale périopératoire et ponction lombaire

Quand on procède à une anesthésie neuraxiale (péridurale/rachidienne) ou à une ponction lombaire chez un patient qui reçoit un antithrombotique pour la prévention des complications thromboemboliques, il y a un risque d'hématome péridural ou rachidien pouvant entraîner une lésion neurologique à long terme ou une paralysie permanente.

Le risque d'hématome péridural ou rachidien est encore plus accru par l'utilisation d'un cathéter péridural à demeure et par l'utilisation concomitante de médicaments qui modifient l'hémostase. Par conséquent, l'administration de doses d'APO-RIVAROXABAN de plus de 10 mg n'est pas recommandée chez les patients qui subissent une anesthésie et chez qui un cathéter péridural à demeure est mis en place après l'opération. Le risque peut aussi être accru par une ponction péridurale ou lombaire traumatique ou répétée. En cas de ponction traumatique, il faut retarder de 24 heures l'administration d'APO-RIVAROXABAN.

Il faut fréquemment surveiller les signes et symptômes d'atteinte neurologique (p. ex. engourdissement ou faiblesse des jambes et dysfonctionnement intestinal ou vésical) chez les patients qui ont subi une ponction péridurale et qui sont traités par APO-RIVAROXABAN à 10 mg. Si des déficits neurologiques sont observés, un diagnostic et un traitement urgents sont nécessaires.

Le médecin doit sopeser les avantages potentiels en regard des risques avant de procéder à une anesthésie neuraxiale chez un patient qui reçoit ou devra recevoir un anticoagulant pour la thromboprophylaxie et n'administrer le rivaroxaban à 10 mg que si les avantages l'emportent nettement sur les risques possibles. Si un patient porte un cathéter péridural, il ne faut pas la retirer moins de 18 heures après la dernière dose d'APO-RIVAROXABAN. APO-RIVAROXABAN ne doit pas être administré moins de 6 heures après le retrait du cathéter chez les adultes.

On n'a pas d'expérience clinique de l'administration de rivaroxaban à 15 mg ou 20 mg et de rivaroxaban à 2,5 mg en association à l'AAS dans les situations ci-dessus chez les adultes. On n'a pas d'expérience clinique de l'administration de rivaroxaban dans les situations ci-dessus chez les enfants.

Pour réduire le risque de saignement associé à l'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'une anesthésie neuraxiale (péridurale/rachidienne) ou de la ponction lombaire, il faut tenir compte du profil pharmacocinétique du rivaroxaban. Il est préférable de mettre en place ou de retirer un cathéter péridural ou de pratiquer une ponction lombaire quand on estime que l'effet anticoagulant du rivaroxaban est faible. Toutefois, le moment précis auquel l'effet anticoagulant est assez faible chez chaque patient est inconnu, et doit être comparé à l'urgence d'une intervention diagnostique.

On n'a pas de données sur le moment de la mise en place ou du retrait d'un cathéter neuraxial chez les enfants traités par le rivaroxaban. Il faut abandonner le traitement par APO-RIVAROXABAN et envisager l'administration d'un anticoagulant parentéral à courte durée d'action chez ces patients.

Phase postopératoire

Le traitement par APO-RIVAROXABAN doit être repris après une intervention effractive ou chirurgicale dès qu'on détermine que l'hémostase est satisfaisante et que la situation clinique le permet, afin de ne pas augmenter indûment le risque de thrombose.

Insuffisance rénale

Après l'administration du rivaroxaban par voie orale, il y a un lien direct entre les effets pharmacodynamiques et le degré d'insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacodynamie – Insuffisance rénale](#)).

On doit déterminer la clairance de la créatinine (Clcr) estimée chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par APO-RIVAROXABAN (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

APO-RIVAROXABAN doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Clcr de 30 à 49 mL/min), surtout s'ils reçoivent des médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insuffisance rénale](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Le médecin doit soupeser les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer APO-RIVAROXABAN aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée dont la clairance de la créatinine est près du seuil de l'insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL/min) ou ceux ayant le potentiel de présenter une détérioration de la fonction rénale au point de présenter une insuffisance rénale grave pendant le traitement.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Clcr de 15 à < 30 mL/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban peuvent être significativement plus élevées que chez des volontaires en bonne santé (1,6 fois plus élevées en moyenne), ce qui peut augmenter le risque de saignement. Comme les données cliniques sont limitées, APO-RIVAROXABAN doit être utilisé avec prudence chez ces patients. On ne dispose pas de données cliniques sur les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min. APO-RIVAROXABAN n'est donc pas recommandé chez les patients dont la ClCr est < 15 mL/min. Les patients qui présentent une insuffisance rénale aiguë pendant le traitement par APO-RIVAROXABAN doivent arrêter ce traitement.

En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (environ 95 %), on ne s'attend pas à ce que le rivaroxaban soit éliminé par dialyse.

APO-RIVAROXABAN n'est pas recommandé chez les enfants atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire : < 50 mL/min/1,73 m²), car aucune donnée clinique n'est disponible.

Sensibilité au lactose

APO-RIVAROXABAN contient du lactose. Les patients qui présentent des problèmes héréditaires rares d'intolérance au lactose ou au galactose (p. ex. déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre APO-RIVAROXABAN.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le temps de prothrombine (TP), mesuré en secondes, est modifié par le rivaroxaban de façon proportionnelle à la dose et est en étroite corrélation avec la concentration plasmatique si le réactif Neoplastin[®] est utilisé. Chez les patients qui présentent un saignement, la mesure du TP (au moyen du réactif Neoplastin[®]) peut être utile pour aider à déterminer si l'activité anticoagulante est excessive (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations relatives à la surveillance du RIN associé à l'activité d'un AVK pendant un traitement concomitant par APO-RIVAROXABAN](#)).

Bien que le traitement par le rivaroxaban entraîne une augmentation du RIN, selon le moment de la mesure (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)), le RIN ne constitue pas une mesure valide pour l'évaluation de l'activité anticoagulante du rivaroxaban. Le RIN est étalonné et validé uniquement pour les AVK et ne doit pas être utilisé pour les autres anticoagulants, y compris le rivaroxaban.

Aux doses recommandées, le rivaroxaban modifie la mesure du temps de céphaline activé (TCA) et le Heptest[®]. Ces tests ne sont pas recommandés pour l'évaluation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – 10.2 Pharmacodynamie](#)).

Le passage de la warfarine au rivaroxaban ou du rivaroxaban à la warfarine augmente le temps de prothrombine mesuré au moyen du réactif Neoplastin[®] et exprimé en secondes (ou les valeurs du RIN) davantage que de façon additive (p. ex. on peut observer des valeurs de RIN individuelles allant jusqu'à 12) pendant le traitement concomitant, tandis que les effets sur le TCA et le potentiel thrombogène endogène sont additifs (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

L'activité anti-facteur Xa est modifiée de façon proportionnelle à la dose par le rivaroxaban. Si on souhaite évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban lors du passage d'un médicament à l'autre, on peut utiliser les tests de l'activité anti-facteur Xa, car ils ne sont pas modifiés par la warfarine. L'utilisation de ces tests pour l'évaluation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban exige un étalonnage; ces tests ne doivent pas être effectués à moins de disposer d'étalons et de témoins spécifiques au rivaroxaban (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Bien qu'il ne soit pas nécessaire d'exercer une surveillance systématique de l'effet anticoagulant du rivaroxaban en pratique clinique, dans certaines situations peu fréquentes, comme un surdosage, un saignement aigu et une chirurgie d'urgence, en cas de non-observance du traitement soupçonnée ou dans d'autres circonstances inhabituelles, une évaluation de l'effet anticoagulant du rivaroxaban pourrait être indiquée. La mesure du TP au moyen du réactif Neoplastin[®] ou un test de l'activité du facteur Xa effectué avec des étalons et témoins spécifiques du rivaroxaban peut être utile dans ces circonstances pour éclairer les décisions cliniques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration du rivaroxaban à des femmes enceintes.

Selon les données chez l'animal, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).

Si APO-RIVAROXABAN doit être utilisé chez une femme en âge de procréer, elle doit éviter toute grossesse.

7.1.2 Allaitement

Il n'y a aucune donnée disponible sur l'administration du rivaroxaban à des femmes qui allaitent. Chez les rates, le rivaroxaban est sécrété dans le lait maternel. Par conséquent, APO-RIVAROXABAN ne devrait être administré qu'après l'arrêt de l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Comme l'innocuité et l'efficacité des comprimés pelliculés APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg et 10 mg n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans, ces comprimés ne sont recommandés chez eux dans aucune indication.

Chez les enfants de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies pour des indications autres que le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la récurrence de la TEV. Le rivaroxaban n'est donc pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans pour des indications autres que le traitement de la TEV et la prévention de la récurrence de la TEV.

Les données sur les enfants présentant une thrombose des sinus veineux cérébraux (TSVC) qui sont atteints d'une infection du système nerveux central sont limitées. Le risque de saignement doit être évalué avec soin avant et pendant le traitement par le rivaroxaban.

APO-RIVAROXABAN n'est pas indiqué chez les enfants qui pèsent moins de 30 kg pour le traitement de la TEV et la prévention de la récurrence de la TEV.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Le vieillissement est associé à un déclin de la fonction rénale. On a constaté que le vieillissement et le déclin de la fonction rénale ont entraîné une augmentation de l'exposition systémique au rivaroxaban, et donc du risque de saignement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insuffisance rénale](#)).

Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge. L'association de rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. à l'AAS doit être utilisée avec prudence chez les patients de 75 ans et plus qui souffrent de coronaropathie chronique, avec ou sans MAP, ou qui présentent une MAP symptomatique et sont exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM. Il faut évaluer régulièrement le rapport avantages-risques du traitement chez chaque patient.

Le rivaroxaban doit être administré avec prudence aux personnes âgées, surtout celles qui reçoivent des médicaments qui accroissent l'exposition systémique au rivaroxaban (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG

L'innocuité du rivaroxaban à 10 mg a été évaluée au cours de trois études de phase III à double insu, contrôlées par traitement actif et à répartition aléatoire (RECORD 1, RECORD 2 et RECORD 3). Au cours de ces études de phase III, 4 657 patients subissant une arthroplastie totale de la hanche (ATH) ou une arthroplastie totale du genou (ATG) ont été répartis au hasard pour recevoir le rivaroxaban, 4 571 patients ayant réellement reçu le rivaroxaban.

Au cours des essais RECORD 1 et RECORD 2, 1 209 et 1 228 patients subissant une ATH ont respectivement été répartis au hasard pour recevoir le rivaroxaban à 10 mg 1 f.p.j. Au cours de l'essai RECORD 1, les deux groupes ont été traités pendant 35 ± 4 jours après l'opération. Au cours de l'essai RECORD 2, les patients répartis au hasard pour recevoir le rivaroxaban ont été traités pendant 35 ± 4 jours après l'opération et ceux répartis au hasard pour recevoir l'énoxaparine ont reçu un placebo du jour 12 ± 2 jours jusqu'au jour 35 ± 4 jours après l'opération. Au cours de l'essai RECORD 3, 1 220 patients subissant une ATG ont été répartis au hasard pour recevoir rivaroxaban à 10 mg 1 f.p.j. et les deux groupes ont reçu le médicament à l'étude pendant 12 ± 2 jours après l'opération.

Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes

L'innocuité du rivaroxaban a été évaluée au cours de quatre essais de phase III menés auprès de 6 790 patients traités jusqu'à 21 mois. Les patients ont reçu le rivaroxaban à raison de 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis à raison de :

- 20 mg une fois par jour (essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE); ou
- 20 mg une fois par jour après au moins 6 mois de traitement de la TVP ou de l'EP (prolongation de l'essai EINSTEIN); ou
- 20 mg ou 10 mg une fois par jour après au moins 6 mois de traitement de la TVP ou de l'EP (essai EINSTEIN CHOICE).

La durée moyenne du traitement a été de 194 jours au cours de l'essai EINSTEIN DVT, 183 jours au cours de l'essai EINSTEIN PE, 188 jours au cours de la prolongation de l'essai EINSTEIN et 290 jours au cours de l'essai EINSTEIN CHOICE.

L'incidence des événements indésirables entraînant l'abandon du médicament à l'étude a été de 5,0 % chez les patients traités par le rivaroxaban et 4,4 % chez ceux traités par l'association énoxaparine-antagoniste de la vitamine K (AVK) (données regroupées des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE), 6,5 % chez les patients traités par le rivaroxaban et 3,4 % chez ceux du groupe placebo (prolongation de l'essai EINSTEIN) et 4,5 % chez les patients traités par le rivaroxaban à 10 mg, 4,5 % chez ceux traités par le rivaroxaban à 20 mg et 4,2 % chez ceux traités par l'AAS (essai EINSTEIN CHOICE).

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire

Au cours de l'étude pivot à double insu ROCKET AF, menée dans 45 pays, au total, 14 264 sujets présentant une fibrillation auriculaire et exposés à un risque d'AVC et d'embolie systémique, ont été répartis au hasard pour recevoir le rivaroxaban (7 131 sujets) ou la warfarine (7 133 sujets). Les patients ont reçu le rivaroxaban à raison de 20 mg par voie orale une fois par jour (15 mg par voie orale une fois par jour en présence d'une insuffisance rénale modérée [Clcr : 30 à 49 mL/min]) ou une dose de warfarine ajustée pour atteindre un RIN cible 2 à 3. La population évaluable pour l'innocuité comprenait les patients répartis au hasard qui avaient pris au moins 1 dose du médicament à l'étude. Au total, 14 236 patients ont été inclus dans la population évaluable pour l'innocuité, soit 7 111 patients dans le groupe ayant reçu le rivaroxaban et 7 125 patients dans le groupe ayant reçu la warfarine. La durée médiane du traitement a été de 19 mois et la durée maximale globale du traitement a été de 41 mois.

L'incidence des événements indésirables ayant entraîné un abandon permanent du traitement a été de 15,8 % dans le groupe traité par le rivaroxaban et de 15,2 % dans le groupe traité par la warfarine.

Prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM

Au cours de l'étude pivot de phase III COMPASS axée sur les événements, contrôlée et à plan factoriel partiel 3 x 2, on a randomisé 27 395 sujets pour recevoir du rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. (9 152 sujets), du rivaroxaban à 5 mg 2 f.p.j. seul (9 117 sujets) ou 100 mg d'AAS 1 f.p.j. (9 126 sujets). L'analyse en intention de traiter a porté sur tous les sujets randomisés. La durée médiane du traitement, indépendamment du médicament antithrombotique administré, a été de 615 jours et a été semblable dans les trois groupes traités.

L'incidence des effets indésirables apparus sous traitement ayant entraîné l'abandon permanent du traitement antithrombotique à l'étude a été de 3,4 % dans le groupe traité par rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. et 2,6 % dans le groupe traité par 100 mg d'AAS 1 f.p.j.

Saignement

En raison de son mode d'action pharmacologique, le rivaroxaban est associé à un risque accru de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Saignement](#) et [Interactions médicamenteuses](#)). Le risque de saignement peut être accru chez certains patients, par exemple chez ceux qui présentent une hypertension artérielle grave non maîtrisée ou qui prennent un médicament concomitant qui modifie l'hémostase (voir le [tableau 4](#)). Les signes, les symptômes et la gravité (y compris le décès) varient selon le site et l'importance du saignement ou de l'anémie. Les complications hémorragiques peuvent se présenter sous forme de faiblesse, de pâleur, d'étourdissements, de céphalées, d'enflure inexplicquée, de dyspnée et de choc inexplicqué. Dans certains cas, en raison de l'anémie, on a observé des symptômes d'ischémie cardiaque comme une douleur thoracique ou une angine de poitrine. Des complications connues des hémorragies graves, comme le syndrome des loges et une insuffisance rénale attribuable à une hypoperfusion, ont été signalées avec le rivaroxaban. Par conséquent, la possibilité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'état clinique de tout patient qui reçoit un anticoagulant.

Des saignements majeurs ou graves peuvent survenir et, peu importe le site, ils peuvent être invalidants, mettre la vie en danger ou mortels.

Comme les profils des effets indésirables des populations de patients auxquelles rivaroxaban a été administré pour diverses indications ne sont pas interchangeables, le [Tableau 5](#), le [Tableau 6](#), le [Tableau 7](#) et le [Tableau 8](#) résument les données sur les hémorragies majeures et totales en fonction de l'indication, soit respectivement la prévention de la TEV après une ATH ou une ATG élective, le traitement de la TEV et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes, la prévention de l'AVC chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire et la prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde (IM), du décès d'origine cardiovasculaire (CV), de l'ischémie aiguë des membres (IAM) et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou la prévention des événements athérombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'événements indésirables majeurs touchant un membre (ÉIMM) ou d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires indésirables majeurs (ÉCCIM).

Tableau 5 – Essais RECORD 1, RECORD 2 et RECORD 3 (prévention de la TEV après une ATH ou une ATG) – Événements de saignement apparus au cours du traitement (population évaluable pour l'innocuité avec décision centrale) chez les patients répartis au hasard pour recevoir le rivaroxaban (première dose 6 à 8 heures après l'opération) ou l'énoxaparine (première dose 12 heures après l'opération)

		Saignement majeur ^a n (%)	Saignement majeur (y compris les événements de saignement de la plaie opératoire) associé à une chute du taux d'hémoglobine ou à une transfusion n (%)	Tout saignement (majeur ou non) n (%)
Essai RECORD 1 (ATH)	Rivaroxaban (N = 2 209) 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours	6 (0,3)	40 (1,8)	133 (6,0)
	Énoxoparine (N = 2 224) 40 mg par voie s.c. 1 f.p.j. pendant 36 ± 4 jours	2 (0,1)	33 (1,5)	131 (5,9)
	<i>Valeur p</i>	0,18	0,41	0,90
Essai RECORD 2 (ATH)	Rivaroxaban (N = 1 128) 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours	1 (0,1)	23 (1,9)	81 (6,6)
	Énoxoparine (N = 1 129) 40 mg par voie s.c. 1 f.p.j. pendant 12 ± 2 jours	1 (0,1)	19 (1,6)	68 (5,5)
	<i>Valeur p</i>	1,00	0,54	0,273
Essai RECORD 3 (ATG)	Rivaroxaban (N = 1 120) 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 12 ± 2 jours	7 (0,6)	21 (1,7)	60 (4,9)
	Énoxoparine (N = 1 239) 40 mg par voie s.c. 1 f.p.j. pendant 13 ± 2 jours	6 (0,5)	17 (1,4)	60 (4,8)

Tableau 5 – Essais RECORD 1, RECORD 2 et RECORD 3 (prévention de la TEV après une ATH ou une ATG) – Événements de saignement apparus au cours du traitement (population évaluable pour l’innocuité avec décision centrale) chez les patients répartis au hasard pour recevoir le rivaroxaban (première dose 6 à 8 heures après l’opération) ou l’énoxaparine (première dose 12 heures après l’opération)

		Saignement majeur ^a n (%)	Saignement majeur (y compris les événements de saignement de la plaie opératoire) associé à une chute du taux d’hémoglobine ou à une transfusion n (%)	Tout saignement (majeur ou non) n (%)
	<i>Valeur p</i>	0,79	0,52	1,00
Analyses des données regroupées (RECORD 1, RECORD 2 et RECORD 3)	Rivaroxaban (N = 4 657)	14 (0,3)	84 (1,8)	274 (5,9)
	Énoxaparine (N = 4 692) 40 mg par voie s.c. 1 f.p.j.	9 (0,2)	69 (1,5)	259 (5,5)
	<i>Valeur p</i>	0,31	0,22	0,48

a. Les événements de saignement majeur comprenaient : (1) les saignements mortels, (2) les saignements d’un organe vital (p. ex. rétropéritonéaux, intracrâniens, intra-oculaires ou intrarachidiens/ponctions hémorragiques), (3) les saignements exigeant une nouvelle opération, (4) les saignements extériorisés sur le plan clinique et autres qu’un saignement de la plaie opératoire associées à une chute ≥ 2 g/dL du taux d’hémoglobine ou entraînant la transfusion de ≥ 2 unités de sang entier ou de globules rouges concentrés.

Pour obtenir de plus amples détails, voir le [tableau 24](#) et le [tableau 26](#).

f.p.j. = fois par jour, s.c. = sous-cutanée

Tableau 6 – Événements de saignement apparus au cours du traitement et résultats – Population évaluable pour l’innocuité avec décision centrale – Analyse des données regroupées des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE et de la prolongation de l’essai EINSTEIN et de l’essai EINSTEIN CHOICE (traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l’EP récurrentes)

Événement de saignement	Essais groupés EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE			Prolongation de l’essai EINSTEIN		Essai EINSTEIN CHOICE		
	Rivaroxaban N = 4 130	Énoxaparin e-AVK N = 4 116	Rapport des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) Valeur p pour la supériorité	20 mg 1 f.p.j. N = 598	Placebo N = 590	Rivaroxaban 10 mg N = 1 127	Rivaroxaban 20 mg N = 1 107	AAS 100 mg N = 1 131
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Saignement majeur et saignement non majeur cliniquement pertinent ^a	388 (9,4)	412 (10,0)	0,93 (0,81-1,06) <i>p</i> = 0,27	36 (6,0)	7 (1,2)	27 (2,4)	36 (3,3)	23 (2,0)
Saignement majeur ^b	40 (1,0)	72 (1,7)	0,54 (0,37-0,80) <i>p</i> = 0,0018*	4 (0,7) ^b	0	5 (0,4)	6 (0,5)	3 (0,3)
Saignement mortel	3 (< 0,1)	8 (0,2)	-	0	0	0	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Saignement intracrânien	2 (< 0,1)	4 (< 0,1)	-	0	0	0	0	1 (< 0,1)
Saignement non mortel d’un organe vital	10 (0,2)	29 (0,7)	-	0	0	2 (0,2)	4 (0,4)	1 (< 0,1)
Saignement intracrânien	3 (< 0,1)	10 (0,2)	-	0	0	1 (< 0,1)	3 (0,3)	1 (< 0,1)
Saignement non mortel autre qu’un saignement d’un organe vital (chute du taux d’Hb de ≥ 2 g/dL ou transfusion de ≥ 2 unités de sang)	27 (0,7)	37 (0,9)	-	4	0	3 (0,3)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)

Événement de saignement	Essais groupés EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE			Prolongation de l'essai EINSTEIN		Essai EINSTEIN CHOICE		
	Rivaroxaban N = 4 130	Énoxaparin e-AVK N = 4 116	Rapport des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) Valeur p pour la supériorité	20 mg 1 f.p.j. N = 598	Placebo N = 590	Rivaroxaban 10 mg N = 1 127	Rivaroxaban 20 mg N = 1 107	AAS 100 mg N = 1 131
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Saignement gastro-intestinal	12 (0,3)	20 (0,5)	-	3	0	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Saignement non majeur cliniquement pertinent	357 (8,6)	357 (8,7)	0,99 (0,85-1,14) p = 0,84	32 (5,4) ^b	7 (1,2)	22 (2,0)	30 (2,7)	20 (1,8)

a. Principal critère d'évaluation de l'innocuité des essais groupés EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE.

b. Principal critère d'évaluation de l'innocuité de la prolongation de l'essai EINSTEIN et de l'essai EINSTEIN CHOICE. L'événement de saignement majeur était défini comme un saignement extériorisé associé à une chute de 2 g/dL ou plus du taux d'hémoglobine; entraînant la transfusion d'au moins 2 unités de globules rouges concentrés de sang entier; un saignement d'un organe vital (intracrânien, intra-oculaire, péricardique, intra-articulaire, intramusculaire avec syndrome des loges, rétropéritonéal); contribuant au décès. Certains sujets de la prolongation de l'essai EINSTEIN ont présenté plus d'un événement de saignement.

Voir le [tableau 5](#) pour la définition des autres notes.

Selon les données regroupées des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE, un saignement non majeur cliniquement pertinent des muqueuses est survenue chez 7,2 % des patients du groupe ayant reçu le rivaroxaban et 6 % de ceux du groupe ayant reçu l'association énoxaparine-AVK. Un saignement majeur des muqueuses a été observé chez 0,6 % des patients du groupe ayant reçu le rivaroxaban et 0,7 % de ceux du groupe ayant reçu l'association énoxaparine-AVK.

Tableau 7 – Essai ROCKET AF (prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire) – Délai avant la première apparition d'événements de saignement (jusqu'à la dernière dose plus 2 jours) – Analyse de l'innocuité

	Rivaroxaban	Warfarine	
	n (%/année)	n (%/année)	RRI (IC à 95 %); valeur p
Saignement majeur et saignement non majeur cliniquement pertinent	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11); 0,442
Saignement majeur ^a	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20); 0,576
Chute du taux d'hémoglobine	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44); 0,019*
Transfusion (> 2 unités)	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55); 0,044*
Saignement d'un organe vital	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91); 0,007*
Saignement intracrânien	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,94); 0,019*
Saignement mortel	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79); 0,003*
Saignement non majeur cliniquement pertinent	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13); 0,345

a. Voir le [tableau 5](#) et le [tableau 6](#) pour la définition des autres notes.

* Statistiquement significatif à une valeur nominale de 0,05 (intervalle de confiance bilatéral)

Pour obtenir de plus amples détails, voir le [tableau 35](#), le [tableau 39](#) et le [tableau 41](#).

Les saignements majeurs des muqueuses ont été plus fréquents dans le groupe traité par le rivaroxaban (2,4 %/année) que dans le groupe traité par la warfarine (1,6 %/année; RRI : 1,52 [1,25, 1,83], $p < 0,001$). La plupart des saignements majeurs des muqueuses provenaient d'un site gastro-intestinal.

Des hémorragies intracrâniennes et des hémorragies du tractus gastro-intestinal supérieur ayant entraîné le décès ont respectivement été observées chez 24 patients sur 55 (43,6 %) et 1 patient sur 204 (0,5 %) traités par rivaroxaban et chez 42 patients sur 84 (50 %) et 3 patients sur 125 (2,4 %) traités par la warfarine.

Tableau 8 – COMPASS (patients atteints de coronaropathie chronique, avec ou sans MAP, ou patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM) – Délai de survenue de la première hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH ou de la première hémorragie mineure (analyse en intention de traiter)

Population étudiée	Patients souffrant de coronaropathie ou de MAP ^b		
	Rivaroxaban à 2,5 mg bid et 100 mg d'AAS une fois par jour N = 9 152	100 mg d'AAS une fois par jour N = 9 126	RR (IC de 95 %) valeur p ^c
Critère primaire d'évaluation de l'innocuité : Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	288 (3,1 %)	170 (1,9 %)	1,70 (1,40 à 2,05) p < 0,00001*
- Hémorragie mortelle	15 (0,2 %)	10 (0,1 %)	1,49 (0,67 à 3,33) p = 0,32164
- Hémorragie symptomatique d'un organe critique (non mortelle)	63 (0,7 %)	49 (0,5 %)	1,28 (0,88 à 1,86) p = 0,19679
- Hémorragie de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération (non mortelle et autre que d'un organe critique)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49 à 3,14) p = 0,65119
- Hémorragie menant à l'hospitalisation (hémorragie non mortelle, autre que d'un organe critique et n'exigeant pas de nouvelle opération)	208 (2,3 %)	109 (1,2 %)	1,91 (1,51 à 2,41) p < 0,00001*
- Avec séjour à l'hôpital	172 (1,9 %)	90 (1,0 %)	1,91 (1,48 à 2,46) p < 0,00001*
- Avec congé le jour même ^d	36 (0,4 %)	21 (0,2 %)	1,70 (0,99 à 2,92) p = 0,04983
Hémorragie digestive majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	140 (1,5 %)	65 (0,7 %)	2,15 (1,60 à 2,89) p < 0,00001*
Hémorragie intracrânienne majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	28 (0,3 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67 à 2,00) p = 0,59858
Hémorragie mineure	838 (9,2 %)	503 (5,5 %)	1,70 (1,52 à 1,90) p < 0,001*

^a Pour chaque événement, on tient compte de la première occurrence par patient. Les événements suivants du même type ne sont donc pas présentés.

^b Population en intention de traiter, analyses primaires

^c Rivaroxaban à 2,5 mg en association à 100 mg d'AAS par rapport à 100 mg d'AAS; valeur p selon le test de Mantel-Haenszel

^d Hospitalisation ou traitement dans un centre de soins actifs avec renvoi du patient chez lui le même jour bid : deux fois par jour; IC : intervalle de confiance
L'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) est définie comme une hémorragie mortelle, une hémorragie symptomatique

d'une région ou d'un organe critique, une hémorragie de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération ou une hémorragie menant à l'hospitalisation.

- Le tableau tient compte des hémorragies classées comme majeures selon le processus décisionnel.
 - Chaque événement figure uniquement dans la catégorie hiérarchique la plus grave (hémorragie mortelle, hémorragie d'un organe critique, hémorragie de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération, hémorragie menant à l'hospitalisation).
- * Statistiquement significatif à une variable nominale de 0,05 (intervalle de confiance bilatéral)

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le [Tableau 9](#) présente les événements indésirables les plus fréquents apparus au cours du traitement lors des trois études pivots de phase III sur la prévention de la TEV après une ATH ou une ATG non urgente.

Tableau 9 – Effets indésirables du médicament apparus au cours du traitement chez > 1 % des patients de n'importe quel groupe – Données regroupées des essais RECORD 1, RECORD 2 et RECORD 3 (prévention de la TEV après une ATH ou une ATG) – Patients évaluable pour l'analyse de l'innocuité^{a)}

	Rivaroxaban (N = 4 571)		Énoxaparine (N = 4 601)	
	n	(%)	n	(%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Thrombocytose (y compris une augmentation du nombre de plaquettes)	77	(1,68)	86	(1,87)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	402	(8,79)	402	(8,74)
Diarrhée	101	(2,21)	134	(2,91)
Douleur abdominale et gastro-intestinale (y compris une douleur abdominale haute et des maux d'estomac)	88	(1,93)	88	(1,91)
Dyspepsie (y compris un malaise épigastrique)	40	(0,88)	49	(1,06)
Vomissements	371	(8,12)	392	(8,52)
Constipation	293	(6,41)	319	(6,93)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fièvre	420	(9,19)	427	(9,28)
Perte générale de force et d'énergie (y compris une asthénie et de la fatigue)	56	(1,23)	45	(0,98)
Œdème périphérique	190	(4,16)	160	(3,48)
Lésions, intoxications et complications postopératoires				

Tableau 9 – Effets indésirables du médicament apparus au cours du traitement chez > 1 % des patients de n’importe quel groupe – Données regroupées des essais RECORD 1, RECORD 2 et RECORD 3 (prévention de la TEV après une ATH ou une ATG) – Patients évaluable pour l’analyse de l’innocuité^a)

	Rivaroxaban (N = 4 571)		Énoxaparine (N = 4 601)	
	n	(%)	n	(%)
Anémie (y compris les paramètres de laboratoire)	263	(5,75)	292	(6,35)
Hémorragie postopératoire	200	(4,38)	192	(4,17)
Suintement de la plaie	125	(2,73)	92	(2,00)
Investigations				
Augmentation du taux de LDH	37	(0,81)	49	(1,06)
Augmentation des taux de transaminases	123	(2,69)	190	(4,13)
Augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase	74	(1,62)	121	(2,63)
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	35	(0,77)	56	(1,22)
Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os				
Extrémités douloureuses	74	(1,62)	55	(1,20)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	149	(3,26)	142	(3,09)
Céphalées	105	(2,30)	96	(2,09)
Syncope (y compris une perte de conscience)	71	(1,55)	37	(0,80)
Troubles de la peau et des tissus sous- cutanés				
Prurit (y compris des cas peu fréquents de prurit généralisé)	97	(2,12)	73	(1,59)
Éruption cutanée	56	(1,23)	57	(1,24)
Troubles vasculaires				
Hypotension (y compris une baisse de la tension artérielle)	146	(3,19)	147	(3,19)
Hématome	47	(1,03)	53	(1,15)

Remarque : Incidence = nombre d'événements/nombre de patients à risque où : nombre d'événements = nombre de patients ayant signalé l'événement; nombre de patients à risque = nombre de patients dans la population de référence
Seuls les événements indésirables apparus au cours du traitement jusqu'à 2 jours après la dernière dose du médicament à l'étude sont inclus.

- a Commencée après l'administration par voie orale du médicament à l'étude (comprimé de rivaroxaban ou du placebo correspondant).

Le [tableau 10](#) présente les événements indésirables les plus fréquents apparus au cours du traitement qui ont été signalés par les patients évaluable pour l'analyse de l'innocuité au cours des 3 études de phase III sur le traitement de la TEV et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes.

Tableau 10 – Effets indésirables apparus au cours du traitement survenus chez > 1 % des patients de n’importe quel groupe de traitement – Essais groupés EINSTEIN DVT (11702 DVT) et EINSTEIN PE (11702 PE); prolongation de l’essai EINSTEIN (11899); essai EINSTEIN CHOICE (16416)^b (traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l’EP récurrentes) – Analyse de l’innocuité

	Essais groupés EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE		Prolongation de l’essai EINSTEIN		Essai EINSTEIN CHOICE		
	Rivaroxaban (N = 4 130) n (%)	ÉNOXAPARINE/AVK (N = 4 116) n (%)	Rivaroxaban (N = 598) n (%)	Placebo (N = 590) n (%)	Rivaroxaban 10 mg (N = 1 127) n (%)	Rivaroxaban 10 mg (N = 1 107) n (%)	AAS 10 mg (N = 1 131) n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique							
Anémie	84 (2,03)	62 (1,51)	4 (0,67)	2 (0,34)	1 (< 0,1)	3 (0,3)	0
Troubles cardiaques							
Tachycardie	55 (1,33)	43 (1,04)	2 (0,33)	0	0	1 (< 0,1)	0
Troubles de l’œil							
Hémorragie conjonctivale	39 (0,94)	47 (1,14)	6 (1,00)	0	2 (0,2)	6 (0,5)	4 (0,4)
Troubles gastro-intestinaux							
Saignement gingival	93 (2,25)	104 (2,53)	11 (1,84)	2 (0,34)	14 (1,2)	28 (2,5)	12 (1,1)
Hémorragie rectale	90 (2,18)	56 (1,36)	4 (0,67)	4 (0,68)	9 (0,8)	6 (0,2)	7 (0,6)
Douleur abdominale	69 (1,67)	53 (1,29)	2 (0,33)	7 (1,19)	1 (< 0,1)	3 (0,3)	2 (0,2)
Douleur abdominale haute	71 (1,72)	50 (1,21)	10 (1,67)	1 (0,17)	2 (0,2)	2 (0,2)	5 (0,4)
Constipation	187 (4,53)	174 (4,23)	6 (1,00)	5 (0,85)	2 (0,2)	0	7 (0,6)
Diarrhée	179 (4,33)	164 (3,98)	7 (1,17)	8 (1,36)	4 (0,4)	4 (0,4)	1 (< 0,1)
Dyspepsie	60 (1,45)	54 (1,31)	8 (1,34)	4 (0,68)	1 (< 0,1)	3 (0,3)	4 (0,4)
Nausées	153 (3,70)	160 (3,89)	7 (1,17)	6 (1,02)	3 (0,3)	3 (0,3)	2 (0,2)
Vomissements	69 (1,67)	96 (2,33)	3 (0,50)	6 (1,02)	0	4 (0,4)	2 (0,2)
Troubles généraux et réactions au point d’administration							
Pyrexie	111 (2,69)	108 (2,62)	5 (0,84)	7 (1,19)	1 (< 0,1)	2 (< 0,2)	0
Œdème périphérique	128 (3,10)	135 (3,28)	13 (2,17)	17 (2,88)	0	0	1 (< 0,1)

	Essais groupés EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE		Prolongation de l'essai EINSTEIN		Essai EINSTEIN CHOICE		
	Rivaroxaban (N = 4 130) n (%)	ÉNOXAPARINE/AVK (N = 4 116) n (%)	Rivaroxaban (N = 598) n (%)	Placebo (N = 590) n (%)	Rivaroxaban 10 mg (N = 1 127) n (%)	Rivaroxaban 10 mg (N = 1 107) n (%)	AAS 10 mg (N = 1 131) n (%)
Asthénie	61 (1,48)	60 (1,46)	4 (0,67)	6 (1,02)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Fatigue	90 (2,18)	68 (1,65)	6 (1,00)	3 (0,51)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)	3 (0,3)
Lésions, intoxications et complications postopératoires							
Hémorragie de la plaie	59 (1,43)	65 (1,58)	11 (1,84)	7 (1,19)	11 (1,0)	11 (1,0)	8 (0,7)
Contusion	145 (3,51)	197 (4,79)	19 (3,18)	16 (2,71)	0	2 (0,2)	0
Hématome sous-cutané	44 (1,07)	61 (1,48)	0	2 (0,34)	33 (2,9)	24 (2,2)	33 (2,9)
Investigations							
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase ^c	72 (1,74)	129 (3,13)	2 (0,33)	4 (0,68)	-	-	-
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase ^c	32 (0,77)	44 (1,07)	4 (0,67)	3 (0,51)	-	-	-
Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os							
Extrémités douloureuses	230 (5,57)	221 (5,37)	29 (4,85)	35 (5,93)	4 (0,4)	2 (0,2)	1 (< 0,1)
Troubles du système nerveux							
Céphalées	284 (6,88)	242 (5,88)	18 (3,01)	15 (2,54)	3 (0,3)	4 (0,4)	3 (0,3)
Étourdissements	102 (2,47)	108 (2,62)	6 (1,00)	8 (1,36)	5 (0,4)	4 (0,4)	3 (0,3)
Troubles rénaux et urinaires							
Hématurie	111 (2,69)	113 (2,75)	13 (2,17)	2 (0,34)	0	3 (0,3)	0

	Essais groupés EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE		Prolongation de l'essai EINSTEIN		Essai EINSTEIN CHOICE		
	Rivaroxaban (N = 4 130) n (%)	ÉNOXAPARINE/AVK (N = 4 116) n (%)	Rivaroxaban (N = 598) n (%)	Placebo (N = 590) n (%)	Rivaroxaban 10 mg (N = 1 127) n (%)	Rivaroxaban 10 mg (N = 1 107) n (%)	AAS 10 mg (N = 1 131) n (%)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins							
Ménorragie ^a	122 (2,95)	64 (1,55)	5 (0,84)	2 (0,34)	10 (0,9)	15 (1,4)	2 (0,2)
Hémorragie vaginale	54 (1,31)	23 (0,56)	1 (0,17)	5 (0,85)	4 (0,4)	5 (0,5)	2 (0,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux							
Épistaxis	307 (7,43)	271 (6,58)	24 (4,01)	11 (1,86)	41 (3,6)	41 (3,7)	29 (2,6)
Hémoptysie	100 (2,42)	98 (2,38)	1 (0,17)	1 (0,17)	0	6 (0,5)	1 (< 0,1)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés							
Prurit	83 (2,01)	58 (1,41)	2 (0,33)	2 (0,34)	8 (0,7)	3 (0,3)	3 (0,3)
Éruption cutanée	97 (2,35)	89 (2,16)	5 (0,84)	7 (1,19)	5 (0,4)	3 (0,3)	4 (0,4)
Troubles vasculaires							
Hématome	91 (2,20)	150 (3,64)	7 (1,17)	8 (1,36)	0	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)

Remarques : - Pourcentages calculés en utilisant le nombre de sujets de chaque groupe comme dénominateur

- Incidence selon le nombre de sujets et non le nombre d'événements.

- Événements apparus au cours du traitement (essais groupés EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE) = événements survenus après la répartition aléatoire et jusqu'à 2 jours après la prise de la dernière dose du médicament à l'étude.

- Événements apparus au cours du traitement (prolongation de l'essai EINSTEIN) = événements survenus après la prise de la première dose du médicament à l'étude et jusqu'à 2 jours après la prise de la dernière dose du médicament à l'étude.

- La ménorragie a été très fréquente avec le rivaroxaban chez les femmes de moins de 55 ans dans les études groupées 11702 DVT et 11702 PE.
- Le protocole prévoyait la collecte ciblée des événements indésirables (EI), c'est-à-dire que tous les événements indésirables graves (EIG), tous les EI présentant un intérêt particulier, qu'ils soient graves ou non, tous les EI non graves entraînant l'abandon permanent du médicament à l'étude et toutes les grossesses (et leurs issues) survenant chez une patiente ou la partenaire d'un patient devaient être notés dans le formulaire d'exposé de cas électronique et signalés à la Pharmacovigilance dans les 24 heures. Les investigateurs pouvaient noter dans le formulaire d'exposé de cas électronique les EI qu'ils jugeaient importants.
- Étant donné qu'on n'avait pas prévu de mesurer les paramètres de laboratoire liés à l'AST/AST dans le cadre de l'essai EINSTEIN CHOICE, mais de le faire seulement au besoin, on ne dispose pas d'information.

Le [tableau 11](#) présente les effets indésirables du médicament les plus fréquents apparus au cours du traitement lors de l'étude de phase III EINSTEIN Junior sur le traitement de la TEV et la prévention de la récurrence de la TEV chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons, les tout-petits, les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

Tableau 11 : – Effets indésirables du médicament apparus au cours du traitement chez ≥ 1 % des patients de n'importe quel groupe de traitement au cours de l'étude de phase III EINSTEIN Junior (14372) – Analyse de l'innocuité

	Rivaroxaban (n = 329)		Warfarine (n = 162)	
	N	(%)	N	(%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Tendance accrue aux ecchymoses	1	(0,3 %)	2	(1,2 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Saignement gingival	10	(3,0 %)	0	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Ecchymose au point d'injection	0	0	2	(1,2 %)
Hémorragie au point de ponction	0	0	4	(2,5 %)
Lésions, intoxications et complications postopératoires				
Contusion	9	(2,7 %)	1	(0,6 %)
Hématome sous-cutané	7	(2,1 %)	0	0
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins				
Ménorragie	20	(6,1 %)	4	(2,5 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Épistaxis	20	(6,1 %)	8	(4,9 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Alopécie	4	(1,2 %)	1	(0,6 %)

Remarques : Incidence selon le nombre de sujets et non le nombre d'événements.

Les sujets ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque terme privilégié ou toute classe de système, appareil ou organe primaire.

Événement apparu au cours du traitement = événement apparu après la répartition aléatoire et jusqu'à 2 jours après la prise de la dernière dose du médicament à l'étude.

Le [tableau 12](#) présente les effets indésirables du médicament les plus fréquents apparus au cours du traitement lors de l'étude pivot de phase III ROCKET AF sur la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire.

Tableau 12 – Effets indésirables apparus au cours du traitement survenus chez > 1 % des patients de n'importe quel groupe de traitement – Essais ROCKET AF (prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire) – Analyse de l'innocuité

	Rivaroxaban (N = 7 111)		Warfarine (N = 7 125)	
	N	(%)	N	(%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	219	(3,08)	143	(2,01)
Troubles de l'œil				
Hémorragie conjonctivale	104	(1,46)	151	(2,12)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	379	(5,33)	397	(5,57)
Saignement gingival	263	(3,70)	155	(2,18)
Nausées	194	(2,73)	153	(2,15)
Hémorragie rectale	149	(2,10)	102	(1,43)
Douleur abdominale haute	127	(1,79)	120	(1,68)
Vomissements	114	(1,60)	111	(1,56)
Dyspepsie	111	(1,56)	91	(1,28)
Douleur abdominale	107	(1,50)	118	(1,66)
Hémorragie gastro-intestinale	100	(1,41)	70	(0,98)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Œdème périphérique	435	(6,12)	444	(6,23)
Fatigue	223	(3,14)	221	(3,10)
Asthénie	125	(1,76)	106	(1,49)
Pyrexie	72	(1,01)	87	(1,22)
Lésions, intoxications et complications postopératoires				
Contusion	196	(2,76)	291	(4,08)
Investigations				
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	144	(2,03)	112	(1,57)
Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os				
Extrémités douloureuses	191	(2,69)	208	(2,92)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	433	(6,09)	449	(6,30)
Céphalées	324	(4,56)	363	(5,09)
Syncope	130	(1,83)	108	(1,52)
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	296	(4,16)	242	(3,40)
Troubles des voies respiratoires				

Tableau 12 – Effets indésirables apparus au cours du traitement survenus chez > 1 % des patients de n’importe quel groupe de traitement – Essais ROCKET AF (prévention de l’AVC et de l’embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire) – Analyse de l’innocuité

	Rivaroxaban (N = 7 111)		Warfarine (N = 7 125)	
	N	(%)	N	(%)
Épistaxis	721	(10,14)	609	(8,55)
Hémoptysie	99	(1,39)	100	(1,40)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Ecchymose	159	(2,24)	234	(3,28)
Prurit	120	(1,69)	118	(1,66)
Éruption cutanée	112	(1,58)	129	(1,81)
Troubles vasculaires				
Hématome	216	(3,04)	330	(4,63)
Hypotension	141	(1,98)	130	(1,82)

Remarques : Incidence selon le nombre de sujets et non le nombre d’événements.

Événement apparu au cours du traitement = événement qui commence à l’administration de la première dose du médicament à l’étude (ou après) et jusqu’à 2 jours après la prise de la dernière dose du médicament à l’étude.

Le [Tableau 13](#) présente les réactions indésirables au médicament les plus courantes survenues sous traitement au cours de l’étude pivot de phase III (COMPASS). Le protocole de l’étude COMPASS prévoyait la collecte des données sur l’innocuité au moyen d’une approche sélective (ou ciblée). Par conséquent, les événements-cibles relatifs à l’efficacité et à l’innocuité et les événements qu’on s’attend à observer dans cette population selon le protocole de l’étude n’ont pas été déclarés comme des effets indésirables (EI) ou comme des EI graves (EIG), mais ont été consignés sur la fiche d’observations électronique correspondante. Les EI et EIG survenus sous traitement figurent ci-dessous.

Tableau 13 – Réactions indésirables au médicament survenues sous traitement chez plus de 1 % des sujets de tout groupe traité au cours de l’étude COMPASS (patients souffrant de coronaropathie chronique, avec ou sans MAP) – Analyse de l’innocuité

	Rivaroxaban à 2,5 mg bid et 100 mg d’AAS une fois/jour (n = 9 134)		100 mg d’AAS (n = 9 107)	
	n	(%)	n	(%)
Infections et infestations				
Infection virale des voies respiratoires supérieures	187	2,0 %	193	2,1 %

Remarque : Incidence selon le nombre de sujets et non le nombre d’événements

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L’évaluation de l’innocuité est fondée sur les données sur l’innocuité obtenues au cours de trois essais ouverts contrôlés par traitement actif, soit deux de essais de phase II et un essai de phase III, menés auprès de 412 patients de 0 à moins de 18 ans atteint de TEV. Les résultats relatifs à l’innocuité étaient

généralement semblables entre le rivaroxaban et le médicament de comparaison chez les enfants de divers groupes d'âge. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les 412 enfants traités par le rivaroxaban a été semblable à celui observé dans la population adulte et uniforme d'un sous-groupe d'âge à l'autre, mais l'évaluation est limitée par le petit nombre de patients.

Chez les enfants atteints de TEV, les céphalées (très fréquentes, 16,7 %), la fièvre (très fréquente, 11,7 %), l'épistaxis (très fréquente, 11,2 %), les vomissements (très fréquents, 10,7 %), la tachycardie (fréquente, 1,5 %), l'augmentation du taux de bilirubine (fréquente, 1,5 %) et l'augmentation du taux de bilirubine conjuguée (peu fréquente, 0,7 %) ont été signalés plus souvent que chez les adultes. Comme dans la population adulte, la ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquente) chez les adolescentes ayant eu leurs premières règles. La thrombopénie, qui a été observée dans le cadre de la pharmacovigilance chez les adultes, a été fréquente (4,6 %) au cours des essais cliniques pédiatriques. Les effets indésirables du médicament chez les enfants ont surtout été de gravité légère à modérée.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Sauf indication contraire, l'incidence est $\geq 0,1\%$ à $< 1\%$.

Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG non urgentes

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche, hémorragie du tractus gastro-intestinal (y compris un saignement gingival, une hémorragie rectale, une hématomèse)

Troubles généraux et réactions au point d'administration : malaise, œdème localisé

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$)

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, anaphylaxie, œdème et œdème de Quincke allergiques, dermatite allergique

Investigations : augmentation du taux de bilirubine conjuguée (avec ou sans augmentation concomitante du taux d'ALT) ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$), augmentation du taux de bilirubine dans le sang, augmentation du taux d'amylase, augmentation du taux de lipase

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale (y compris une augmentation du taux de créatinine sérique et du taux d'urée sanguine)

Troubles des voies respiratoires : épistaxis

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : contusion, urticaire (y compris de rares cas d'urticaire généralisée)

Troubles vasculaires : hémorragie des voies génito-urinaires

Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes

Sauf indication contraire, l'incidence est $\geq 0,1\%$ à $< 1\%$ (essais groupés EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE et prolongation de l'essai EINSTEIN). Les patients des essais EINSTEINDVT ou EINSTEIN PE qui ont participé à la prolongation de l'essai EINSTEIN ne sont comptés qu'une seule fois (N = 4 556).

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles gastro-intestinaux : hémorragie gastro-intestinale, hématochézie, hémorragie hémorroïdaire, méléna, hémorragie buccale, gêne abdominale, douleur abdominale basse, sécheresse de la bouche

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie, sensation anormale, malaise

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Lésions, intoxications et complications postopératoires : hémorragie postopératoire, hématome traumatique, hémorragie traumatique, hématome sous-cutané

Investigations : diminution du taux d'hémoglobine, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, augmentation des taux de transaminases, augmentation du taux de bilirubine dans le sang, augmentation du taux de bilirubine conjuguée (avec ou sans augmentation concomitante du taux d'ALT), augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang

Troubles du système nerveux : syncope, hémorragie cérébrale et intracrânienne ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$)

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : ménométrorragie, métrorragie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : urticaire, ecchymose, hémorragie cutanée, eczéma allergique ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$)

Troubles vasculaires : hypotension

Au cours d'autres essais cliniques sur le rivaroxaban, des cas de pseudo-anévrisme vasculaire ont été observés après une intervention percutanée. De très rares cas d'hémorragie surrénalienne ont été signalés.

Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVE chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans

Troubles hématologiques et du système lymphatique : diathèse hémorragique, tendance accrue aux ecchymoses

Troubles de l'œil : hémorragie rétinienne

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, diarrhée hémorragique, entérocolite hémorragique, hémorragie gastrique, hémorragie buccale, nausées, vomissements

Troubles généraux et réactions au point d'administration : hémorragie au point d'insertion d'un cathéter, fatigue, sensation anormale, sensation de froid

Troubles hépatobiliaires : trouble de la vésicule biliaire, anomalies de la fonction hépatique

Infections et infestations : herpès buccal

Lésions, intoxications et complications postopératoires : surdose accidentelle, sous-dose accidentelle, hémorragie au point d'incision, hémorragie opératoire, hémorragie au site de la stomie, hémorragie de la plaie

Investigations : allongement du temps de céphaline activé, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de bilirubine dans le sang, augmentation du taux de D-dimères de la fibrine, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, prolongation du temps de prothrombine, prise de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie

Troubles du système nerveux : étourdissements, céphalées, paresthésie, crise convulsive

Troubles rénaux et urinaires : hématurie, hémorragie de la vessie, rétention urinaire

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : dysménorrhée, métrorragie, hémorragie vaginale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hémorragie pulmonaire

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : pelade, dermatite allergique, éruption cutanée, hémorragie cutanée

Troubles vasculaires : hémorragie

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles de l'œil : hémorragie oculaire, hémorragie vitrénne

Troubles gastro-intestinaux : méléna, hémorragie du tractus gastro-intestinal supérieur, hémorragie hémorroïdaire, hématochézie, hémorragie buccale, hémorragie du tractus gastro-intestinal inférieur,

hémorragie anale, hémorragie ulcéreuse gastrique, gastrite hémorragique, hémorragie gastrique, hématomé, gêne abdominale, douleur abdominale basse, sécheresse de la bouche

Troubles généraux et réactions au point d'administration : malaise

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique, hyperbilirubinémie, ictère ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$)

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, anaphylaxie ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$), œdème et œdème de Quincke allergiques

Lésions, intoxications et complications postopératoires : hémorragie postopératoire, hémorragie de la plaie, hématome traumatique, hémorragie au point d'incision, hématome sous-dural, hématome sous-cutané, hématome périorbitaire

Investigations : diminution du taux d'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, augmentation du taux de bilirubine dans le sang, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, présence de sang dans l'urine, diminution de la clairance rénale de la créatinine, augmentation de la créatininémie, augmentation du taux d'urée sanguine, augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang, augmentation du taux de lipase, augmentation du taux de bilirubine conjuguée (avec ou sans augmentation concomitante du taux d'ALT) ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$)

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os : hémarthrose, hémorragie musculaire ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$)

Troubles du système nerveux : perte de conscience, AVC hémorragique, hémorragie intracrânienne

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale

Troubles de l'appareil reproducteur : hémorragie vaginale, métrorragie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermatite allergique, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, prurit généralisé, urticaire, hémorragie cutanée

Troubles vasculaires : hémorragie, saignement des varices

Prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM

Troubles du sang et du système lymphatique : anémie

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Troubles oculaires : cataracte, hémorragie conjonctivale

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, constipation, caries dentaires, diarrhée, dyspepsie, gastrite, saignement des gencives, gros polype intestinal, saignement des lèvres, méléna, nausées, stomatite

Troubles généraux et du point d'administration : douleur thoracique

Infections et infestations : bronchite, cellulite, gastroentérite, zona, grippe, périodontite, pharyngite, pneumonie, septicémie

Lésions, intoxications et complications postopératoires : confusion

Investigations : présence de sang occulte

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie, mal de dos, sténose rachidienne lombaire, douleur musculo-squelettique, arthrose, douleur des membres, arthrose rachidienne

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont kystes et polypes) : néoplasme pulmonaire malin, cancer de la prostate

Troubles du système nerveux : étourdissements, maux de tête

Troubles rénaux et urinaires : lésion rénale aiguë, hématurie, insuffisance rénale

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : hyperplasie bénigne de la prostate

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, hémoptysie, inflammation des voies respiratoires supérieures

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : eczéma, hémorragie sous-cutanée, prurit, rash
Urticarien

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Au cours des essais cliniques de phase III sur la prévention de la TEV, le traitement de la TEV et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes, ainsi que la prévention de l'AVC chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire, l'incidence des augmentations des taux de transaminases a été semblable dans les groupes de patients traités par le rivaroxaban et ceux traités par les médicaments de comparaison voir le [tableau 9](#), le [tableau 10](#) et le [tableau 12](#) ci-dessus.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du rivaroxaban. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles du sang et du système lymphatique : agranulocytose, thrombopénie

Troubles hépatobiliaires : cholestase, hépatite (y compris lésions hépatocellulaires)

Troubles du système immunitaire : anaphylaxie, œdème et œdème de Quincke allergiques (avec ou sans urticaire)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Pneumonie à éosinophiles

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les études sur les interactions médicamenteuses n'ont été menées qu'auprès d'adultes. On ne connaît pas l'importance des interactions chez les enfants. Pour les enfants, on doit tenir compte des renseignements qui figurent dans cette section (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS AND PRECAUTIONS – Interactions médicamenteuses](#)).

Le rivaroxaban n'inhibe pas et n'induit pas l'isoenzyme CYP3A4 ni aucune autre des principales isoenzymes du CYP.

L'administration concomitante d'un médicament qui modifie l'hémostase augmente le risque de saignement. La prudence s'impose si les patients sont traités de façon concomitante par des médicaments qui modifient l'hémostase, comme les AINS, l'acide acétylsalicylique et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. En raison du risque accru de saignement, il faut en général éviter l'administration concomitante d'autres anticoagulants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Saignement](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

L'utilisation d'APO-RIVAROXABAN est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent **par voie générale** un traitement concomitant par un inhibiteur puissant tant de l'isoenzyme CYP3A4 que de la gp-P, comme le cobicistat, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole ou le ritonavir. Ces médicaments peuvent augmenter de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (elles peuvent être en moyenne 2,6 fois plus élevées), ce qui peut entraîner un saignement. Le fluconazole, un antifongique azolé qui est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP3A4, a moins d'effet sur l'exposition au rivaroxaban et peut donc être administré avec prudence en concomitance avec le

rivaroxaban (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses](#)).

Au cours de l'essai clinique ROCKET AF, qui a été mené auprès de patients présentant une fibrillation auriculaire, aucune augmentation apparente des saignements majeurs n'a été observée chez les patients qui recevaient l'amiodarone, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP3A4, en association avec le rivaroxaban.

Avec les médicaments qui produisent une forte inhibition d'une seule voie d'élimination du rivaroxaban, soit l'isoenzyme CYP3A4 ou la gp-P, on s'attend à une augmentation moindre des concentrations plasmatiques de rivaroxaban. L'augmentation prévue est considérée moins pertinente sur le plan clinique (voir le [tableau 14](#)).

Tableau 14 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antifongique azolé : kétocazole	EC	L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg 1 f.p.j.), un antifongique azolé et un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 et de la gp-P, a entraîné une augmentation 2,6 fois plus élevée de l'ASC moyenne à l'état d'équilibre du rivaroxaban et une augmentation 1,7 fois plus élevée de la C _{max} moyenne du rivaroxaban, avec des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban.	APO-RIVAROXABAN est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent un traitement par le kétoconazole par voie générale (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses et Insuffisance rénale).
cobicistat	É	Le cobicistat est un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4. L'administration concomitante de rivaroxaban et de cobicistat peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de rivaroxaban, entraînant une augmentation du risque de saignement.	L'utilisation d'APO-RIVAROXABAN est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent un traitement par le cobicistat par voie générale (voir 2 CONTRE-INDICATIONS and 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).
dronédarone	É	Au cours d'une étude de cohorte rétrospective menée à partir de la base de données américaine <i>Truven Health MarketScan</i> , le risque de saignement, surtout de	La dronédarone ne doit pas être utilisée en concomitance avec APO-RIVAROXABAN, car elle peut augmenter l'exposition à APO-

Tableau 14 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
		saignement gastro-intestinal, diagnostiqué selon la CIM et ayant entraîné une hospitalisation ou une visite au service des urgences a été significativement plus élevé chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui recevaient un traitement concomitant par le rivaroxaban et la dronédarone que chez ceux qui recevaient le rivaroxaban seul.	RIVAROXABAN en inhibant la gp-P et l'isoenzyme CYP3A4 et, par conséquent, augmenter le risque de saignement.
fluconazole	EC	L'administration de fluconazole (400 mg 1 f.p.j.), un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP3A4, a entraîné une augmentation 1,4 fois plus élevée de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation 1,3 fois plus élevée de la C _{max} moyenne du rivaroxaban.	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.
Inhibiteur de la protéase : ritonavir	EC	L'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg 2 f.p.j.), un inhibiteur de la protéase du VIH et un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 et de la gp-P, a entraîné une augmentation 2,5 fois plus élevée de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation 1,6 fois plus élevée de la C _{max} moyenne du rivaroxaban, avec des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban.	L'utilisation d'APO-RIVAROXABAN est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent un traitement par le ritonavir par voie générale (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses et Insuffisance rénale).
Anti-infectieux : érythromycine	EC	L'érythromycine (500 mg 3 f.p.j.), qui produit une inhibition modérée de l'isoenzyme CYP3A4 et de la gp-P, a entraîné une augmentation 1,3 fois plus élevée	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose. Pour les patients présentant une insuffisance rénale, voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions

Tableau 14 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
		de l'ASC et de la C _{max} moyennes du rivaroxaban.	médicamenteuses et 10.3 Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques – Insuffisance rénale.
clarithromycine	EC	La clarithromycine (500 mg 2 f.p.j.), considérée comme un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 et comme un inhibiteur modéré de la gp-P, a entraîné une augmentation 1,5 fois plus élevée de l'ASC moyenne et une augmentation 1,5 fois plus élevée de la C _{max} du rivaroxaban.	APO-RIVAROXABAN administré en association avec la clarithromycine peut augmenter le risque de saignement, surtout chez les patients qui présentent des maladies sous-jacentes ou qui sont âgés. La prudence s'impose.
rifampicine	EC	L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un inducteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 et de la gp-P, a diminué d'environ 50 % l'ASC moyenne du rivaroxaban, ce qui a réduit en parallèle les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban.	On doit généralement éviter d'administrer des inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 en association avec le rivaroxaban, car on peut s'attendre à ce qu'ils entraînent une activité anticoagulante non satisfaisante.
Anticonvulsivants : phénytoïne carbamazépine phénobarbital	T	L'administration concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital) peut aussi entraîner une réduction de la concentration plasmatique de rivaroxaban.	On doit généralement éviter d'administrer des inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 en association avec le rivaroxaban, car on peut s'attendre à ce qu'ils entraînent une activité anticoagulante non satisfaisante.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : naproxène	EC	L'administration concomitante de rivaroxaban et de naproxène n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique du rivaroxaban. On n'a pas observé de prolongation cliniquement	L'administration concomitante d'APO-RIVAROXABAN et de naproxène peut augmenter le risque de saignement. Il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de perte de sang

Tableau 14 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
		pertinente du temps de saignement chez des sujets en bonne santé qui avaient reçu 500 mg de naproxène 24 heures avant l'administration concomitante de doses uniques de 15 mg de rivaroxaban et de 500 mg de naproxène.	(voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).
acide acétylsalicylique (AAS)	EC	On n'a pas observé d'interactions pharmacocinétiques ni pharmacodynamiques cliniquement significatives chez des sujets en bonne santé qui avaient reçu 500 mg d'AAS 24 heures avant l'administration concomitante de doses uniques de 15 mg de rivaroxaban et de 100 mg d'AAS.	L'administration concomitante d'APO-RIVAROXABAN et d'AAS augmente le risque de saignement. Il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de perte de sang (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). Chez les patients de l'essai ROCKET AF, on a déterminé que l'utilisation concomitante d'AAS (presque exclusivement d'une dose de 100 mg ou moins) de rivaroxaban ou de warfarine était un facteur de risque indépendant de saignement majeur.
Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : clopidogrel	EC	Au cours de deux études sur les interactions médicamenteuses menées auprès de 11 et 13 sujets en bonne santé, 300 mg de clopidogrel ont été administrés 24 heures avant l'administration concomitante de doses uniques de 15 mg de rivaroxaban et de 75 mg de clopidogrel. L'administration de clopidogrel avec ou sans rivaroxaban a entraîné une augmentation environ 2 fois plus élevée du temps de saignement médian (intervalle normal : 2 à 8 minutes).	L'administration concomitante d'APO-RIVAROXABAN et d'AAS augmente le risque de saignement. Il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de perte de sang (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Tableau 14 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe de médicament concomitant : nom du médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
		<p>Au cours de ces études, chez 30 à 40 % des sujets ayant reçu tant le rivaroxaban que le clopidogrel, le temps de saignement pouvait aller jusqu'à 45 minutes.</p> <p>Le rivaroxaban, administré seul, n'a pas entraîné de modification du temps de saignement à 4 heures ou 2 jours après l'administration. La pharmacocinétique des deux médicaments n'a pas été modifiée.</p>	
Antithrombotique : énoxaparine	EC	<p>L'administration concomitante d'énoxaparine (dose unique de 40 mg) et de rivaroxaban (dose unique de 10 mg) a produit un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa, mais pas d'effets supplémentaires sur les tests de coagulation (temps de prothrombine [TP], temps de céphaline activé [TCA]). L'énoxaparine n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique du rivaroxaban.</p>	<p>L'administration concomitante d'APO-RIVAROXABAN à des doses ≥ 10 mg et d'autres anticoagulants ou antithrombotiques n'a pas été convenablement étudiée au cours des essais cliniques. En raison du risque accru de saignement, il faut en général éviter d'administrer le rivaroxaban avec d'autres anticoagulants (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).</p>
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)	T, EC	<p>Au cours du programme de développement clinique du rivaroxaban, les taux de saignements majeurs et de saignements non majeurs cliniquement significatifs ont été numériquement plus élevés chez les patients qui prenaient des ISRS ou des IRSN en concomitance.</p>	<p>Comme c'est le cas avec d'autres anticoagulants, les patients traités par le rivaroxaban présentent un risque de saignement accru en cas d'utilisation concomitante d'ISRS ou d'IRSN, en raison de leur effet signalé sur les plaquettes.</p>

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

On n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique entre la warfarine et le rivaroxaban.

On n'a observé aucune interaction pharmacocinétique réciproque entre le rivaroxaban et le midazolam (substrat de l'isoenzyme CYP3A4), la digoxine (substrat de la gp-P) ou l'atorvastatine (substrat de l'isoenzyme CYP3A4 et de la gp-P).

L'administration concomitante d'oméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons), de ranitidine (un inhibiteur des récepteurs H₂), d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium (un antiacide), de naproxène, de clopidogrel ou d'énoxaparine n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique du rivaroxaban.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg et à 10 mg peuvent être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 15 mg et 20 mg doivent être pris avec de la nourriture. (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4. Par conséquent, l'augmentation de l'exposition à rivaroxaban après la consommation de jus de pamplemousse ne devrait pas être pertinente sur le plan clinique.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

La prise concomitante d'APO-RIVAROXABAN et d'inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. le millepertuis) peut entraîner une réduction de la concentration plasmatique de rivaroxaban. On doit généralement éviter d'administrer des inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 en association avec APO-RIVAROXABAN, car on peut s'attendre à ce qu'ils entraînent une activité anticoagulante non satisfaisante.

9.7 Interactions médicament- tests de laboratoire

Bien que divers tests des paramètres de la coagulation (TP, TCA, HepTest[®]) soient modifiés par le mode d'action du rivaroxaban, on a démontré qu'aucun de ces tests de coagulation ne permettait d'évaluer de manière fiable l'activité anticoagulante du rivaroxaban après l'administration d'APO-RIVAROXABAN dans les conditions habituelles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Le temps de prothrombine (TP), mesuré en secondes, est modifié par le rivaroxaban de façon proportionnelle à la dose et est en étroite corrélation avec la concentration plasmatique si le réactif Neoplastin[®] est utilisé. Chez les patients qui présentent un saignement, la mesure du TP (au moyen du réactif Neoplastin[®]), en secondes, peut être utile pour contribuer à déterminer si l'activité anticoagulante est excessive, mais pas le RIN (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le rivaroxaban est un inhibiteur du facteur Xa hautement sélectif, direct, indépendant de l'antithrombine et dont la biodisponibilité est élevée lorsqu'il est pris par voie orale.

L'activation du facteur Xa en facteur Xa (FXa) par les voies intrinsèque et extrinsèque joue un rôle central dans la cascade de la coagulation sanguine. Le FXa transforme directement la prothrombine en thrombine par l'entremise du complexe prothrombinase, ce qui finit par entraîner la formation d'un caillot de fibrine et l'activation des plaquettes par la thrombine. Une molécule de FXa peut former plus de 1 000 molécules de thrombine en raison de l'effet amplificateur de la cascade de la coagulation. De plus, la vitesse de réaction du FXa lié à la prothrombinase entraîne une augmentation 300 000 fois supérieure à celle du FXa libre, ce qui entraîne une production explosive de thrombine. Les inhibiteurs sélectifs du FXa peuvent mettre un terme à l'amplification de la production de thrombine, ce qui réduit l'activation de la coagulation médiée par la thrombine.

10.2 Pharmacodynamie

Il y a une corrélation claire entre la concentration plasmatique de rivaroxaban et l'importance de l'effet anticoagulant. L'effet maximal (E_{max}) du rivaroxaban sur les paramètres pharmacodynamiques survient en même temps que la C_{max} .

- Une inhibition proportionnelle à la dose de l'activité du facteur Xa (FXa) et correspondant étroitement aux profils pharmacocinétiques a été observée pour la fourchette posologique complète, ce qui donne la « preuve du mécanisme » chez l'humain. L'inhibition de l'activité du FXa par rapport à la concentration plasmatique de rivaroxaban suit un modèle de E_{max} . Il y a une étroite corrélation entre l'inhibition du FXa et les concentrations plasmatiques, la valeur r étant de 0,97.

Les tests de l'activité du FXa exigent un étalonnage et ne doivent être utilisés que si on dispose d'étalons et de témoins spécifiques du rivaroxaban.

- Le temps de prothrombine (TP), mesuré en secondes, est modifié par le rivaroxaban de façon proportionnelle à la dose, et il y a une forte corrélation avec les concentrations plasmatiques ($r = 0,98$) si le réactif Neoplastin[®] est utilisé. D'autres réactifs produiraient des résultats différents. Bien que le traitement par le rivaroxaban entraîne une augmentation du RIN, selon le moment de la mesure, le RIN n'est pas une mesure valide pour l'évaluation de l'activité anticoagulante du rivaroxaban. Le RIN est étalonné et validé uniquement pour les AVK et ne peut être utilisé pour les autres anticoagulants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Chez les patients qui présentent un saignement, la mesure du TP (au moyen du réactif Neoplastin[®]) peut être utile pour déterminer si l'activité anticoagulante est excessive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Les figures ci-dessous présentent les effets relatifs mesurés du rivaroxaban, administré à raison de 20 mg une fois par jour, sur le TP déterminé au moyen du réactif Neoplastin[®] ([figure 1](#)) et sur le RIN ([figure 2](#)).

Figure 1 – Prolongation du s de prothrombine(réactif Neoplastin®) : Prolongation relative, exprimée sous forme de médiane du rapport relativement à la valeur de départ, produite par l’administration concomitante de warfarine et de rivaroxaban et l’administration du rivaroxaban seul après le dernier jour du traitement par la warfarine (jour -1) et 4 jours de traitement par le rivaroxaban à raison de 20 mg 1 f.p.j.; données pharmacodynamiques, n = 84

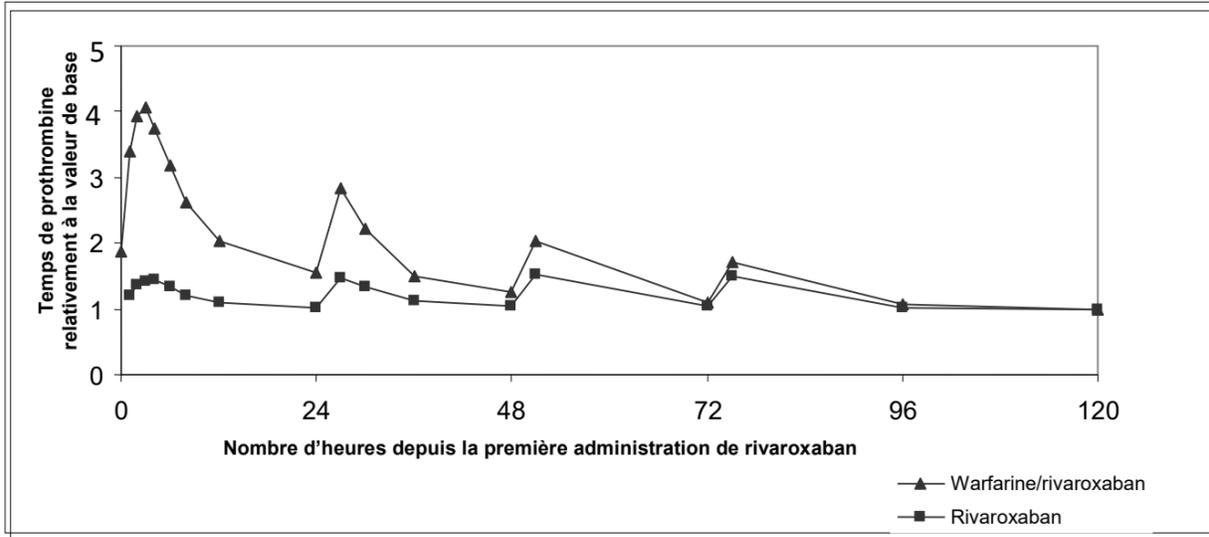
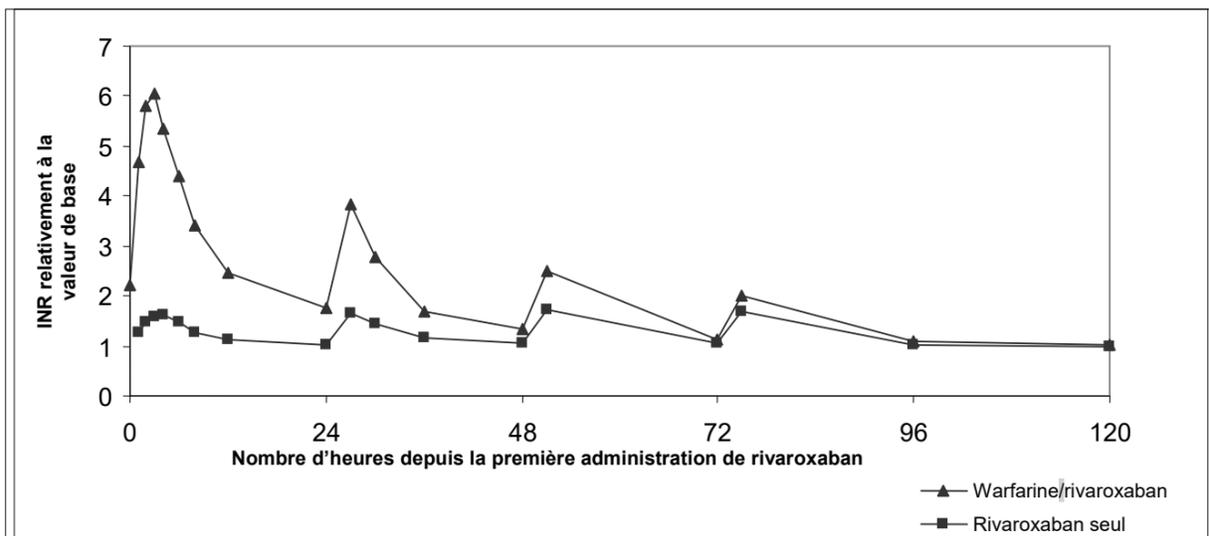


Figure 2 – Prolongation du RIN : Prolongation relative, exprimée sous forme de médiane du rapport relativement à la valeur de départ, produite par l’administration concomitante de warfarine et de rivaroxaban et l’administration du rivaroxaban seul après le dernier jour du traitement par la warfarine (jour -1) et 4 jours de traitement par le rivaroxaban à raison de 20 mg 1 f.p.j.; données pharmacocinétiques/ pharmacodynamiques, n = 84



Le [tableau 15](#) ci-dessous présente l'effet habituel du rivaroxaban sur le temps de prothrombine déterminé au moyen du réactif Neoplastin[®]. La dose de rivaroxaban de 2,5 mg devrait avoir un effet minime sur le temps de prothrombine.

Tableau 15 – TP (réactif Neoplastin[®]) en fonction de l'indication après l'administration de rivaroxaban

Indication	Posologie du rivaroxaban	Concentration plasmatique C _{max} (mcg/ L)	Concentration plasmatique C _{max} [mcg/L]	Écart (5 ^e /95 ^e percentile) du TP (Neoplastin [®]) C _{max}	Écart (5 ^e /95 ^e percentile) du TP (Neoplastin [®]) C _{min}
Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG	10 mg 1 f.p.j.	101 (7-273) ^a	14 (4-51) ^c	13 à 25 secondes ^a	12 à 17 secondes ^c
Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes	15 mg 2 f.p.j.	---	---	17 à 32 secondes ^a	14 à 24 secondes ^c
	20 mg 1 f.p.j.	215 (22-535) ^a	32 (6-239) ^d	15 à 30 secondes ^a	13 à 20 secondes ^d
Prévention de l'AVC chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire	15 mg 1 f.p.j.	229 (178-313) ^b	57 (18-136) ^e	10 à 50 secondes ^b	12 à 26 secondes ^e
	20 mg 1 f.p.j.	249 (184-343) ^b	44 (12-137) ^e	14 à 40 secondes ^b	11 à 26 secondes ^e

- 2 à 4 heures après l'administration du médicament (t_{max})
- 1 à 4 heures après l'administration du médicament (t_{max})
- 8 à 16 heures après l'administration du médicament (t_{min})
- 18 à 30 heures après l'administration du médicament (t_{min})
- 16 à 32 heures après l'administration du médicament (t_{min})

- Le temps de céphaline activé (TCA) est prolongé de façon proportionnelle à la dose; toutefois, la pente est plutôt plate et ne permet pas une distinction suffisante aux concentrations plasmatiques pertinentes. Le TCA ne convient donc pas pour le suivi des effets pharmacodynamiques. La valeur pour le TCA est de 0,99.
- Le HepTest[®] est prolongé de façon proportionnelle à la dose et est en étroite corrélation avec les concentrations plasmatiques, suivant un modèle curvilinéaire. Même si la valeur r pour le rapport avec les concentrations plasmatiques est de 0,99, le HepTest[®] n'est pas considéré optimal pour l'évaluation des effets pharmacodynamiques en raison de la relation curvilinéaire.

Allongement de l'intervalle QT

On n'a pas observé d'allongement de l'intervalle QTc chez des hommes et des femmes de plus de 50 ans et en bonne santé. Ni la différence entre le traitement et le placebo pour ce qui est de l'intervalle QTcF

3 heures après l'administration de la dose, ni les analyses des intervalles QTcF, QTcl et QT au moment du t_{max} , ni les modifications après l'administration de la dose de l'intervalle QTcF moyen et maximal n'ont mis en évidence d'allongement lié à la dose de l'intervalle QTcF aux doses de rivaroxaban de 45 mg et 15 mg. Toutes les modifications des moyennes des moindres carrés, y compris des intervalles de confiance (IC) à 95 % correspondants, ont été de moins de 5 millisecondes.

Patients qui subissent une cardioversion

Une étude exploratoire prospective, à répartition aléatoire, ouverte et multicentrique comportant une évaluation à l'insu des critères (X-VerT) a été menée auprès de 1 504 patients qui présentaient une fibrillation auriculaire non valvulaire et devaient subir une cardioversion pour comparer le rivaroxaban à une dose ajustée d'un AVK (répartition aléatoire dans un rapport de 2:1). Le taux d'AVC dans les 42 jours suivant la cardioversion a été faible et semblable dans les deux groupes, soit 0,20 % chez les patients recevant le rivaroxaban et 0,41 % chez ceux recevant l'AVK. Le taux de saignement majeur a aussi été faible et semblable dans les deux groupes, soit 0,61 % chez les patients recevant le rivaroxaban et 0,80 % chez ceux recevant l'AVK.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse

Au cours d'une étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire (PIONEER AF-PCI) menée auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ayant subi une ICP avec pose d'endoprothèse pour le traitement de l'athérosclérose primaire, on a comparé l'innocuité à 12 mois de deux traitements antithrombotiques. Un groupe de 696 patients a reçu le rivaroxaban à raison de 15 mg 1 f.p.j. (10 mg 1 f.p.j. chez les patients dont la Clcr était de 30 à 49 L/min) en association à un inhibiteur des récepteurs P2Y12 (p. ex. clopidogrel), tandis qu'un second groupe de 697 patients a reçu une dose ajustée d'un AVK en association à deux inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Les patients qui avaient des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ont été exclus de l'essai.

Le principal critère d'évaluation de l'innocuité, le saignement cliniquement significatif (événement composite comprenant le saignement majeur selon les critères TIMI, le saignement mineur selon les critères TIMI et le saignement nécessitant des soins médicaux), est survenu chez 109 patients (15,7 %) traités par le rivaroxaban et 167 patients (24 %) traités par un AVK (RRI : 0,59; IC à 95 % : 0,47 à 0,76; $p < 0,001$). La différence entre les groupes quant au risque de saignement est principalement attribuable au fait qu'il y a eu beaucoup moins d'événements de saignement nécessitant des soins médicaux dans le groupe traité par le rivaroxaban. L'effet du traitement a été uniforme pour les 3 composantes du critère composite, mais en raison du petit nombre d'événements de saignements majeurs et mineurs selon les critères TIMI survenus au cours de l'essai, on n'a pas observé de différence significative entre les deux traitements pour ce qui est de ces critères d'évaluation. Le critère d'évaluation secondaire (un événement composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et l'AVC) est survenu chez 41 patients (5,9 %) traités par le rivaroxaban et 36 patients (5,2 %) traités par un AVK; il y a eu une thrombose d'endoprothèse chez 5 patients traités par le rivaroxaban et 4 patients traités par un AVK. Comme l'étude n'était pas conçue pour comparer l'efficacité entre les deux groupes de traitement, on n'a pas pu tirer de conclusions en ce qui concerne l'efficacité.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du rivaroxaban est linéaire, aucune accumulation pertinente ne survenant au-delà de l'état d'équilibre après l'administration de doses multiples. La variabilité (coefficient de variation) de la pharmacocinétique d'une personne à l'autre est modérée (de 30 % à 40 %).

Absorption

Le rivaroxaban est un composé de faible solubilité et de perméabilité élevée. Il est facilement absorbé après une administration orale sous forme de solution (C_{max} atteinte en 30 minutes environ) ou de comprimé (C_{max} atteinte en 2 à 4 heures). La biodisponibilité orale du rivaroxaban est élevée (de 80 à 100 %) en raison de son absorption presque totale, qu'il soit pris avec ou sans nourriture (à des doses allant jusqu'à 15 mg), et de l'absence d'effet de premier passage (présystémique) important de ce médicament à faible clairance.

Les renseignements qui suivent sont fondés sur les données obtenues chez les adultes.

La biodisponibilité absolue du rivaroxaban est d'environ 100 % pour les doses allant jusqu'à 10 mg. Le rivaroxaban est rapidement absorbé, la concentration maximale (C_{max}) étant atteinte 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

Les aliments sont sans effet sur l'ASC et la C_{max} de doses de jusqu'à 10 mg. Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg et 10 mg peuvent être pris avec des aliments ou non. Comme l'absorption du comprimé à 20 mg est moindre à jeun, sa biodisponibilité orale est de 66 %. La prise du comprimé rivaroxaban à 20 mg avec des aliments accroît l'ASC moyenne de 39 % et la C_{max} moyenne de 76 % par rapport à la prise à jeun, ce qui indique que l'absorption est presque totale et que la biodisponibilité orale est élevée quand ce comprimé est pris avec des aliments.

La biodisponibilité des comprimés de rivaroxaban à 10 mg, 15 mg et 20 mg pris avec un repas, ainsi que des comprimés de 2,5 mg et 10 mg à jeun, a démontré une proportionnalité de la dose. Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 15 mg et à 20 mg doivent être pris avec de la nourriture (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les paramètres pharmacocinétiques du rivaroxaban sont linéaires; aucun signe d'accumulation induite au-delà de l'état d'équilibre n'a été observée après l'administration de doses multiples.

La variabilité interindividuelle (CV %) de la pharmacocinétique du rivaroxaban est de 30 à 40 %. Le jour de l'intervention chirurgicale et le lendemain, la variabilité interindividuelle est de 70 %.

Tableau 16 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques après l’administration par voie orale de 10 mg de rivaroxaban chez l’humain

	C_{max} [mcg/L]	t_{1/2} [h]	ASC [mcg*h/L]	Clairance, élimination urinaire	Volume de distribution
Sujets jeunes et en bonne santé	environ 114 ^a	5 à 9	environ 817	CL _{sys} = environ 10 L/h CL _r = 3 à 4 L/h P _{é_{fiu}} = 30 % à 40 %	V _{éé} = environ 50 L
Patients	environ 125	7 à 11	environ 1 170	N/D ^b (pas de données sur la voie i.v.) P _{é_{fiu}} = 22 %	N/D (pas de données sur la voie i.v.)

a = 2 à 4 heures après l’administration du médicament (t_{max}).

b = non disponible.

ASC = aire sous la courbe de concentration plasmatique par rapport au temps; CL_{sys} = clairance systémique (après l’administration par voie intraveineuse); CL_r = clairance rénale; C_{max} = concentration plasmatique maximale; t_{1/2} = demi-vie d’élimination terminale; P_{é_{fiu}} = proportion du médicament excrétée sous forme inchangée dans l’urine; t_{max} = délai avant l’atteinte de la C_{max}; V_{éé} = volume de distribution à l’état d’équilibre

L’absorption du rivaroxaban dépend du lieu de libération du médicament dans le tractus gastro-intestinal. On a signalé une réduction de 29 % de l’ASC et de 56 % de la C_{max} par rapport au comprimé ingéré par voie orale quand le granulat de rivaroxaban était libéré dans l’intestin grêle proximal. L’exposition est réduite encore davantage quand le médicament est libéré dans l’intestin grêle distal ou le côlon ascendant. On doit éviter d’administrer le rivaroxaban en aval de l’estomac, car cela peut entraîner une réduction de l’absorption et de l’exposition au médicament associée.

Au cours d’une étude de biodisponibilité comparative ouverte, randomisée et comportant trois périodes et trois permutations menée auprès de 44 hommes et femmes en bonne santé, la biodisponibilité (ASC et C_{max}) du rivaroxaban après l’administration d’une dose unique de 20 mg sous forme de comprimé à 20 mg écrasé, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou sous forme de comprimé à 20 mg écrasé, mis en suspension dans de l’eau et administré au moyen d’une sonde nasogastrique a été comparable à celle d’un comprimé à 20 mg entier administré par voie orale. Chaque traitement par le rivaroxaban a été pris avec un repas liquide standardisé. Compte tenu du profil pharmacocinétique prévisible et proportionnel à la dose du rivaroxaban, les résultats de biodisponibilité obtenus au cours de cette étude sont susceptibles de s’appliquer aux doses inférieures de rivaroxaban.

Distribution

La liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques est élevée chez l’humain, soit d’environ 92 à 95 % *in vitro*, l’albumine sérique étant la principale protéine à laquelle le médicament se lie. La fraction libre ne dépend pas de la dose et est la même chez les hommes et les femmes. Les fractions moyennes du rivaroxaban liées aux protéines, déterminées *ex vivo* chez des sujets en bonne santé, ont été de 90 à 95 %. Le volume de distribution est modéré, le V_{éé} étant d’environ 50 L.

Comme le rivaroxaban se lie fortement aux protéines plasmatiques, on ne s’attend pas à ce qu’il soit éliminé par dialyse. La liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques est entièrement réversible.

Comme dans d'autres espèces, le rivaroxaban est localisé surtout dans le plasma; le coefficient de partition entre le plasma et le sang chez l'humain est de 1,40.

Métabolisme

Le rivaroxaban est éliminé par dégradation métabolique (environ deux tiers de la dose administrée) et, sous forme active inchangée, par excrétion rénale directe (environ un tiers de la dose administrée). Dans toutes les espèces étudiées, la dégradation oxydative du fragment morpholinone (catalysée par les isoenzymes CYP3A4/CYP3A5 et CYP2J2 et commençant par la segmentation du noyau et la transformation en métabolite M-1 par une nouvelle oxydation) a été le principal site de biotransformation du rivaroxaban. Le rivaroxaban sous forme inchangée est le plus important composé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation.

On n'a pas observé de conversion métabolique du rivaroxaban en son énantiomère chez l'humain. Selon les données sur l'excrétion et les profils métaboliques provenant de l'étude du bilan de masse chez l'humain ainsi que les données actuelles provenant de l'étude du phénotypage des isoenzymes du CYP, les isoenzymes CYP3A4/CYP3A5 et l'isoenzyme CYP2J2 seraient respectivement responsables d'environ 18 % et 14 % de l'élimination totale du rivaroxaban. Outre cette biotransformation oxydative, l'hydrolyse des liaisons amides (environ 14 %) et l'excrétion rénale active du médicament sous forme inchangée médiée par les transporteurs (environ 30 %) sont des voies d'élimination importantes.

Élimination

Le rivaroxaban et ses métabolites ont une double voie d'élimination, soit la voie urinaire (66 % du total) et la voie biliaire/fécale; 36 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée par les reins, par filtration glomérulaire et sécrétion active.

La clairance et l'excrétion du rivaroxaban se font comme suit :

- 1/3 du médicament actif est éliminé sous forme inchangée par les reins;
- 1/3 du médicament actif est transformé en métabolites inactifs puis éliminé par les reins;
- 1/3 du médicament actif est transformé en métabolites inactifs puis éliminé par voie fécale.

Des études *in vitro* ont montré que le rivaroxaban est un substrat à la fois de la gp-P, responsable du transport actif, et de la protéine de résistance au cancer du sein, responsable du transport de plusieurs médicaments.

Sa clairance plasmatique systémique moyenne étant d'environ 10 L/h, le rivaroxaban peut être considéré comme un médicament dont la clairance est faible et qui ne subit pas d'effet de premier passage important. La demi-vie d'élimination terminale moyenne du rivaroxaban est de 5 à 9 heures après l'atteinte de l'état d'équilibre par l'administration de comprimés chez des sujets jeunes. La demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 11 à 13 heures chez des personnes âgées.

Populations et états pathologiques particuliers

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques menées chez les personnes âgées ont révélé que leur demi-vie terminale est plus longue que chez les sujets jeunes et en bonne santé (de 11 à 13 heures et de 5 à 9 heures, respectivement), accompagnée d'une augmentation de l'exposition au rivaroxaban (d'environ 50 %) comparativement aux sujets jeunes et en bonne santé. Cette différence pourrait être due à une diminution de la fonction rénale chez les personnes âgées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale](#), and [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insuffisance rénale](#)).

Les résultats d'un ensemble d'études de phase I indiquent que chez des hommes et femmes âgés (population cible), l'ASC moyenne a respectivement été 52 % et 39 % plus élevée que chez des sujets jeunes, la C_{max} a été 35 % plus élevée chez les deux sexes et la demi-vie terminale était comprise entre 11 et 13 heures. Des résultats semblables ont été obtenus chez des sujets de plus de 75 ans, l'ASC ayant été environ 41 % plus élevée chez ces personnes que chez des sujets jeunes (IC à 90 % : 1,20-1,66), surtout en raison d'une réduction de la clairance corporelle totale et de la clairance rénale (apparentes). L'âge a été sans effet sur la C_{max} (rapport des C_{max} : 1,08; IC à 90 % : 0,94-1,25) et le t_{max} .

Enfants (< 18 ans)

Le tTP (réactif Neoplastin®), le TCA et le dosage de l'activité anti-facteur Xa au moyen d'un test quantitatif calibré sont en étroite corrélation avec les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les enfants. La corrélation entre le dosage de l'activité anti-facteur Xa et les concentrations plasmatiques est linéaire, la pente étant de près de 1. On doit tenir compte de la limite de quantification inférieure quand le dosage de l'activité anti-facteur Xa est utilisé pour quantifier les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les enfants.

Comme chez les adultes, le rivaroxaban est facilement absorbé après l'administration par voie orale d'un comprimé à libération immédiate chez les enfants. Comme on ne dispose pas de données pharmacocinétiques sur l'administration du rivaroxaban par voie intraveineuse chez les enfants, la biodisponibilité absolue du rivaroxaban chez les enfants est inconnue. On a observé une réduction de la biodisponibilité relative avec des doses plus élevées (en mg/kg de poids corporel), ce qui donne à penser que l'absorption de fortes doses est limitée, même quand elles sont prises avec de la nourriture.

Selon les données *in vitro*, il n'y a pas de différences pour ce qui est de la liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques entre les enfants de divers groupes d'âge et les adultes. Le $V_{\text{éé}}$, estimé au moyen d'un modèle de pharmacocinétique de la population chez les enfants (âgés de 0 à < 18 ans) après l'administration par voie orale de rivaroxaban, est dépendant du poids corporel et peut être décrit avec une fonction allométrique. La moyenne géométrique du $V_{\text{éé}}$ obtenue au cours de l'étude de phase III EINSTEIN Junior a été de 93 L chez les enfants âgés de 12 à < 18 ans (poids corporel médian de 65 kg), de 49 L chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans (poids corporel médian de 31 kg), de 29 L chez les enfants âgés de 2 à < 6 ans (poids corporel médian de 16 kg) et de 14 L chez les enfants âgés de 0 à < 2 ans (poids corporel médian de 10 kg pour les enfants de 0,5 à < 2 ans et 4 kg pour les enfants de 0 à < 0,5 an). Aucune donnée sur le métabolisme spécifique aux enfants n'est disponible.

La clairance, estimée au moyen d'un modèle de pharmacocinétique de la population chez les enfants après l'administration par voie orale du rivaroxaban, est dépendante du poids corporel et peut être décrite avec une fonction allométrique. La moyenne géométrique de la clairance obtenue au cours de l'étude de phase III EINSTEIN Junior a été de 7,3 L/h chez les enfants de 12 à < 18ans (poids corporel

médian de 65 kg), de 5,0 L/h chez les enfants de 6 à < 12 ans (poids corporel médian de 31 kg), de 3,4 L/h chez les enfants de 2 à < 6 ans (poids corporel médian de 16 kg) et de 2,7 L/h chez les enfants de 0 à < 2 ans (poids corporel médian de 10 kg pour les enfants de 0,5 à < 2 ans et 4 kg pour les enfants de 0 à < 0,5 an). La moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) estimée au moyen d'un modèle de pharmacocinétique de la population est d'autant plus basse que l'âge est bas : elle est de 4,2 h chez les adolescents, d'environ 3 h chez les enfants de 2 à 12 ans et de 1,9 h et 1,6 h chez les enfants de 0,5 à < 2 ans et de moins de 0,5 an, respectivement.

Au cours de l'étude de phase III EINSTEIN Junior, la dose ajustée selon le poids corporel chez les enfants atteints de TEV aiguë a entraîné une exposition au rivaroxaban semblable à celle observée chez les adultes atteints de TVP recevant du rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour. Le [tableau 17](#) présente les concentrations moyennes géométriques (intervalle à 95 %) dans des échantillons prélevés à des moments correspondant à peu près aux concentrations maximales et minimales pendant l'intervalle entre les prises.

Tableau 17 – Résumé des statistiques sur les concentrations plasmatiques (mcg/L) du rivaroxaban à l'état d'équilibre en fonction du schéma posologique et de l'âge – Étude de phase III EINSTEIN Junior

Enfants 1 f.p.j.	N	12 à < 18 ans	N	6 à < 12 ans				
Jour 30; 2,5 à 4 h après la prise	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
Jour 90; 20 à 24 h après la prise	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
2 f.p.j.	N	6 à < 12 ans	N	2 à < 6 ans	N	0,5 à < 2 ans		
Jour 30; 2,5 à 4 h après la prise	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
Jour 90; 10 à 16 h après la prise	33	26 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c. -n.c.)		
3 f.p.j.	N	2 à < 6 ans	N	0 à < 2 ans	N	0,5 à < 2 ans	N	0 à < 0,5 an
Jour 30; 0,5 à 3 h après la prise	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	1	108,0 (19,2-320)
Jour 30; 7 à 8 h après la prise	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	1	16,1 (1,03-33,6)

f.p.j. = fois par jour; n.c. = non calculé

Pour le calcul des statistiques, les valeurs inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) ont été remplacées par la moitié de la LIQ (LIQ = 0,5 mcg/L) Concentration : moyenne géométrique (du 5^e au 95^e percentile)

Sexe

Il n'y a pas eu de différences pertinentes de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie entre les hommes et les femmes, surtout quand on tenait compte des différences de poids corporel. Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences pertinentes quant à l'exposition au rivaroxaban entre les garçons et les filles.

Poids corporel

Chez les adultes, les extrêmes de poids (< 50 kg et > 120 kg) ont très peu modifié les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (moins de 25 %). Chez les enfants, la dose de rivaroxaban est déterminée selon le poids corporel. Selon une analyse exploratoire chez les enfants, la maigreur et l'obésité n'ont pas d'effet pertinent sur l'exposition au rivaroxaban.

Origine ethnique

Chez les adultes, on n'a pas observé de différences cliniquement pertinentes entre les Blancs, les Afro-Américains, les Hispaniques, les Japonais et les Chinois pour ce qui est de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie.

Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences interethniques pertinentes pour ce qui est de l'exposition au rivaroxaban entre les enfants japonais, chinois ou asiatiques vivant ailleurs qu'au Japon ou en Chine et la population pédiatrique globale respective.

Insuffisance hépatique

On ne dispose pas de données cliniques chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Une étude de phase I a été menée auprès d'adultes pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique d'une dose unique de rivaroxaban chez des patients cirrhotiques (classe A ou B de Child-Pugh, 8 patients par groupe).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), il n'y a pas eu de différence par rapport à des volontaires en bonne santé pour ce qui est de la pharmacodynamie (inhibition de l'activité du facteur Xa [1,8 fois plus élevée d'après l'ASC et 0,8 fois plus élevée d'après l' E_{max}]), de la prolongation du temps de prothrombine (1,2 fois plus élevée d'après l'ASC et 1,06 fois plus élevée d'après l' E_{max}) ou de la pharmacocinétique (multiplication par 1,15 et 0,91 de l'ASC de la concentration totale et de la fraction libre, respectivement, et par 0,97 et 0,78 de la C_{max} de la concentration totale et de la fraction libre, respectivement).

Chez les patients de la classe B de Child-Pugh, l'activité du facteur Xa au départ était plus faible (0,64 U/mL) que chez les sujets en bonne santé et les patients de la classe A de Child-Pugh (0,85 U/mL dans les deux groupes). L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été plus marquée chez les patients de la classe B de Child-Pugh que chez les sujets en bonne santé et les patients de la classe A de Child-Pugh. L'inhibition a été multipliée par 2,6 d'après l' $ASC_{(0-tn)}$ et par 1,2 d'après l' E_{max} . La différence entre les groupes pour ce qui est de l'inhibition de l'activité du facteur Xa a été statistiquement significative tant pour l' $ASC_{(0-tn)}$ ($p < 0,01$) que pour l' E_{max} ($p < 0,05$). Conformément à ces résultats, il y a eu une différence significative pour ce qui est de la prolongation du TP entre les sujets en bonne santé et les patients de la classe B de Child-Pugh. Le temps prothrombine a été multiplié par 2,1 d'après l' $ASC_{(0-tn)}$ et par 1,4 d'après l' E_{max} . Il y a eu une différence statistiquement significative entre les groupes tant pour l' $ASC_{(0-tn)}$ ($p < 0,0004$) que pour l' E_{max} ($p < 0,0001$).

Les paramètres pharmacocinétiques ont également indiqué une augmentation significative chez les patients de la classe B de Child-Pugh par rapport aux volontaires en bonne santé, tant pour l'ASC (multiplication par 2,27 et 2,57 de la concentration totale et de la fraction libre, respectivement) que

pour la C_{max} (multiplication par 1,27 et 1,38 de la concentration totale et de la fraction libre, respectivement).

Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique a montré qu'il y avait une augmentation de la pente de la corrélation entre le temps de prothrombine (TP) et la concentration plasmatique par un facteur de plus de 2 chez les patients de la classe B de Child-Pugh par rapport aux volontaires en bonne santé. Comme le temps de prothrombine (un test global de la coagulation) porte sur la voie extrinsèque comprenant les facteurs de la coagulation VII, X, V, II et I, qui sont synthétisés par le foie, l'insuffisance hépatique peut aussi prolonger le TP en l'absence de traitement anticoagulant.

Les variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées chez les patients de la classe B de Child-Pugh sont des marqueurs de la gravité de l'hépatopathie sous-jacente, laquelle est susceptible d'augmenter le risque de saignement dans ce groupe de patients.

APO-RIVAROXABAN est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement pertinent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance hépatique](#)).

L'innocuité et la pharmacocinétique d'une seule dose de rivaroxaban (10 mg) ont été évaluées au cours d'une étude menée auprès de sujets en bonne santé (n = 16) et de sujets présentant un degré quelconque d'insuffisance hépatique (voir le [tableau 18](#)). Aucun des patients ne présentait une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'exposition au rivaroxaban a été significativement plus élevée que chez les sujets en bonne santé dont la fonction hépatique était normale. On a aussi observé des augmentations des effets pharmacodynamiques.

Tableau 18 – Pourcentage d'augmentation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban par rapport aux valeurs normales chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique selon une étude portant uniquement sur l'insuffisance hépatique

Paramètre		Degré d'insuffisance hépatique (classe de Child-Pugh)	
		Légère (classe A de Child-Pugh)	Modérée (classe B de Child-Pugh)
		N = 8	N = 8
Exposition (% d'augmentation par rapport à la normale)	ASC	15	127
	C_{max}	0	27
Inhibition du FXa (% d'augmentation par rapport à la normale)	ASC	8	159
	E_{max}	0	24
Allongement de l'intervalle QT (% d'augmentation par rapport à la normale)	ASC	6	114
	E_{max}	2	41

TP = temps de prothrombine; FXa = facteur de coagulation Xa; ASC = aire sous la courbe de la concentration ou de l'effet; C_{max} = concentration maximale; E_{max} = effet maximal; Clcr = clairance de la créatinine

Insuffisance rénale

On ne dispose pas de données cliniques chez les enfants de 1 an et plus qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²) ni chez les enfants de moins de 1 an dont la créatininémie dépasse le 97,5^e percentile (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale](#)).

Comme le rivaroxaban actif est partiellement éliminé par les reins (de 30 % à 40 % de la dose), il y a une corrélation directe mais modérée entre l'exposition systémique au rivaroxaban et le degré d'insuffisance rénale.

Au cours d'une étude de phase I menée auprès d'adultes, après l'administration par voie orale d'une seule dose de 10 mg de rivaroxaban à des sujets présentant une insuffisance rénale légère (Clcr de 50 à 59 mL/min), modérée (Clcr de 30 à 49 mL/min) ou grave (Clcr de 15 à 29 mL/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (ASC) ont respectivement été 1,4, 1,5 et 1,6 fois plus élevées que chez des sujets en bonne santé dont la fonction rénale était normale (Clcr ≥ 80 mL/min).

Dans ces groupes, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa (ASC_(0-48 h) de l'effet en fonction du temps) a été multipliée par 1,5; 1,9 et 2,0, respectivement. De la même façon, la prolongation relative du temps de prothrombine (TP) a été modifiée par l'insuffisance rénale et l'effet a été encore plus marqué. L'ASC_(0-48 h) de l'effet en fonction du temps a été multipliée par 1,3, 2,2 et 2,4, respectivement.

Au cours des essais de phase II, les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (ASC) ont été 1,2 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère et 1,5 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée que chez des sujets en bonne santé dont la fonction rénale était normale, et l'inhibition maximale de l'activité du facteur Xa (ASC_(0-48 h) de l'effet en fonction du temps) chez ces sujets a été multipliée par 1,0 et 1,3, respectivement. Une analyse des données regroupées provenant des sujets des essais de phase III présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et qui avaient subi une ATH ou une ATG a révélé que le temps de prothrombine maximum avait été multiplié par 1,0 et 1,1, respectivement, par rapport aux sujets dont la fonction rénale était normale.

Au cours des essais de phase II sur le traitement de la TEV, les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (ASC) ont été 1,3 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère et 1,5 fois plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée que chez des sujets dont la fonction rénale était normale. Au cours des essais de phase III sur le traitement de la TEV, le TP maximal a été 1,1 fois plus long chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère et 1,2 fois plus long chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée que chez les sujets dont la fonction rénale était normale.

Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire évalués au cours de l'essai de phase III, le TP maximal a été 1,2 fois plus long chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée que chez ceux dont la fonction rénale était normale.

Il n'y avait aucun signe d'une accumulation substantielle du médicament chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

L'innocuité et la pharmacocinétique d'une dose unique de rivaroxaban (10 mg) ont été évaluées au cours d'une étude menée auprès de sujets en bonne santé (Clcr \geq 80 mL/min [n = 8]) et de sujets présentant un degré quelconque d'insuffisance rénale (voir le [tableau 19](#)). Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, l'exposition au rivaroxaban a été plus élevée que chez les sujets en bonne santé dont la clairance de la créatinine était normale. On a aussi observé des augmentations des effets pharmacodynamiques.

Tableau 19 – Pourcentage d'augmentation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban par rapport aux valeurs normales chez des sujets atteints d'insuffisance rénale selon une étude portant uniquement sur l'insuffisance rénale

Paramètre		Clcr (mL/min)		
		50 à 79	30 à 49	15 à 29
		N = 8	N = 8	N = 8
Exposition (% d'augmentation par rapport à la normale)	ASC	44	52	64
	C _{max}	28	12	26
Inhibition du FXa (% d'augmentation par rapport à la normale)	ASC	50	86	100
	E _{max}	9	10	12
Allongement de l'intervalle QT (% d'augmentation par rapport à la normale)	ASC	33	116	144
	E _{max}	4	17	20

TP = temps de prothrombine; FXa = facteur de coagulation Xa; ASC = aire sous la courbe de la concentration ou de l'effet; C_{max} = concentration maximale; E_{max} = effet maximal; Clcr = clairance de la créatinine

Chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère, l'érythromycine, médicament qui est à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP3A4, (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation 1,8 fois plus élevée de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation 1,6 fois plus élevée de la C_{max} par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale et qui ne prenaient pas de médicament concomitant. Chez des sujets présentant une insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation 2 fois plus élevée de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation 1,6 fois plus élevée de la C_{max} par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale et qui ne prenaient pas de médicament concomitant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses](#)). Les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée ont présenté une augmentation 1,2 fois et 1,4 fois plus élevée de l'inhibition du facteur Xa, respectivement, et une prolongation du temps de prothrombine 1,7 et 1,5 fois plus élevée chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère et modérée, respectivement.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les comprimés pelliculés APO-RIVAROXABAN à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.

Garder le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manipulation n'est requise pour ce produit.

PARTI II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

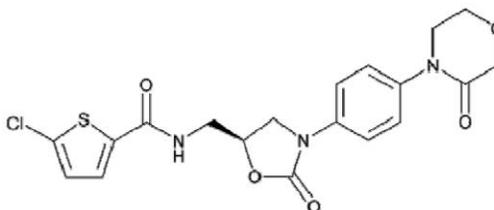
Nom propre : Rivaroxaban

Nom chimique : 5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidin-5-yl)méthyl)-2-thiophène-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₁₈ClN₃O₅S

435,88 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le rivaroxaban est une poudre blanche ou blanc cassé, non hygroscopique. Le rivaroxaban est pratiquement insoluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'acétone et le polyéthylenglycol 400.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG

Tableau 20 – Résumé des études pivots sur la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients subissant une arthroplastie totale de la hanche (ATH) ou du genou (ATG) non urgentes

Étude	Méthodologie de l'étude	Schéma thérapeutique	Patients
RECORD 1 ^a	Patients subissant une ATH répartis au hasard de façon prospective pour recevoir le rivaroxaban ou l'énoxaparine; étude à double insu, multinationale, à double placebo et visant à démontrer la non-infériorité du rivaroxaban.	<p>Rivaroxaban 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours (première dose administrée 6 à 8 heures après l'opération)</p> <p>Énoxaparine 40 mg par voie s.c. 1 f.p.j. pendant 36 ± 4 jours (première dose administrée 12 heures après l'opération)</p>	<p>Répartition aléatoire 4 541 (rivaroxaban : 2 266; énoxaparine : 2 275)</p> <p>Population évaluable pour l'innocuité 4 433 (rivaroxaban : 2 209; énoxaparine : 2 224), analyse en ITT modifiée</p> <p>3 153 (rivaroxaban : 1 595; énoxaparine : 1 558), analyse en ITT modifiée (pour la TEV majeure)</p> <p>3 364 (rivaroxaban : 1 686; énoxaparine : 1 678)</p> <p>Selon le protocole 3 029 (rivaroxaban : 1 537; énoxaparine : 1 492)</p>
RECORD 3 ^a	Patients subissant une ATG répartis au hasard de façon prospective pour recevoir le rivaroxaban ou l'énoxaparine; étude à double insu, multinationale, à double placebo et visant à démontrer la non-infériorité du rivaroxaban.	<p>Rivaroxaban 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 12 ± 2 jours (première dose administrée 6 à 8 heures après l'opération)</p> <p>Énoxaparine 40 mg par voie s.c. 1 f.p.j. pendant 13 ± 2 jours (première dose administrée 12 heures avant l'opération)</p>	<p>Répartition aléatoire 2 531 (rivaroxaban : 1 254; énoxaparine : 1 277)</p> <p>Population évaluable pour l'innocuité 2 459 (rivaroxaban : 1 220; énoxaparine : 1 239), analyse en ITT modifiée</p> <p>1 702 (rivaroxaban : 824; énoxaparine : 878) Analyse en ITT modifiée (pour la TEV majeure)</p> <p>1 833 (rivaroxaban : 908; énoxaparine : 925)</p> <p>Selon le protocole 1 631 (rivaroxaban : 793; énoxaparine : 838)</p>

a L'âge moyen des sujets des essais RECORD 1 et RECORD 3 était respectivement de 63,2 ± 11,4 ans et 67,6 ± 9 ans.

Population évaluable pour l'innocuité = les patients ayant reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude

Analyse en intention de traiter (ITT) modifiée = portant sur les sujets (1) évaluable pour l'analyse de l'innocuité, (2) qui avaient subi la chirurgie voulue et (3) chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée.

Analyse en ITT modifiée (pour la TEV majeure) = portant sur les sujets (1) évaluable pour l'analyse de l'innocuité, (2) qui avaient subi la chirurgie voulue et (3) chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée en vue de cerner la TEV majeure.

Selon le protocole = analyse sur les sujets (1) chez qui l'analyse en ITT modifiée pouvait être effectuée, (2) chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée (en cas de résultat positif, pas plus de 36 heures après l'arrêt du traitement par le médicament à l'étude et, en cas de résultat négatif, pas plus de 72 heures après l'arrêt du traitement par le médicament à l'étude) et (3) chez qui on n'a observé aucune déviation majeure par rapport au protocole.

TEV majeure = critère composite comprenant la TVP proximale, l'EP non mortelle et le décès lié à une TEV

f.p.j. = fois par jour

s.c. = sous-cutanée

Les études pivots sur le rivaroxaban visaient à démontrer son efficacité pour la prévention de la thromboembolie veineuse, soit la thrombose veineuse profonde (TVP) proximale et distale et l'embolie pulmonaire (EP), chez des patients subissant une arthroplastie totale de la hanche (ATH) ou du genou (ATG) non urgente. D'après les données cliniques obtenues au cours des études de phase II, une dose de 10 mg 1 f.p.j. a été choisie pour toutes les études de phase III sur la prévention de la TEV chez les patients subissant une ATH ou une ATG. Plus de 9 500 patients (7 050 subissant une ATH et 2 531 subissant une ATG) ont participé à ces études contrôlées, à double insu et à répartition aléatoire (RECORD 1, RECORD 2 et RECORD 3).

Études pivots

Les études RECORD 1 et RECORD 3 étaient des études multicentriques, multinationales, prospectives, à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo, menées pour comparer le rivaroxaban à l'énoxaparine (voir le [tableau 20](#)). Elles visaient à démontrer la non-infériorité du rivaroxaban et, si la non-infériorité était démontrée, prévoyaient une deuxième analyse dont l'objet était de déterminer si l'efficacité du rivaroxaban était supérieure à celle de l'énoxaparine. L'étude RECORD 1 a été menée auprès de patients subissant une ATH non urgente tandis que l'étude RECORD 3 a été menée auprès de patients subissant une ATG non urgente. Au cours des deux études, l'administration du rivaroxaban à raison de 10 mg 1 f.p.j., commencée pas moins de 6 heures après la chirurgie, a été comparée à celle d'énoxaparine (40 mg 1 f.p.j. à compter de 12 heures avant l'opération, selon les recommandations en vigueur dans de nombreux pays). Au Canada, la dose d'énoxaparine sodique approuvée pour la thromboprophylaxie chez les patients qui subissent une ATH ou une ATG non urgente est de 30 mg par voie sous-cutanée deux fois par jour, à compter de 12 à 24 heures après l'opération. Le principal critère d'évaluation était l'ensemble des TEV, un critère composite comprenant l'ensemble des TVP (distales ou proximales), l'embolie pulmonaire (EP) non mortelle et le décès toutes causes confondues. Le principal critère secondaire était la TEV majeure, un critère d'évaluation composite comprenant la TVP proximale, l'EP non mortelle et le décès lié à une TEV. Les autres critères secondaires d'évaluation de l'efficacité prédéfinis comprenaient l'incidence de la TVP (toute thrombose, y compris proximale et distale) et l'incidence de la TEV symptomatique.

Les hommes et les femmes de 18 ans et plus devant subir une chirurgie non urgente pouvaient être inscrits aux essais en l'absence de saignement actif, de risque élevé de saignement, d'état constituant

une contre-indication au traitement par l'héparine de faible poids moléculaire et d'hépatopathie significative. Les personnes traitées par un inhibiteur de la protéase du VIH et les femmes enceintes ou qui allaitaient ne pouvaient pas participer aux essais.

Au cours des études RECORD 1 et RECORD 3, les données démographiques et les caractéristiques chirurgicales étaient semblables dans les deux groupes, à l'exception d'un nombre significativement plus élevé de femmes inscrites dans l'étude RECORD 3 (70 % des patients du groupe traité par le rivaroxaban et 66 % des patients du groupe traité par l'énoxaparine; $p = 0,03$). Au cours des deux études, les raisons d'exclure les patients de diverses analyses ont aussi été semblables.

Le [tableau 21](#) présente les résultats de l'analyse de la non-infériorité des études RECORD 1 et RECORD 3 pour ce qui est de la survenue de l'ensemble des TEV. Pour l'analyse primaire de l'efficacité, on a déterminé la différence d'incidence entre le groupe traité par le rivaroxaban et le groupe traité par l'énoxaparine, après stratification en fonction du pays, au moyen de la pondération de Mantel-Haenszel et l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % correspondant pour les sujets asymptomatiques. Le test de non-infériorité et le test de supériorité étaient tous deux fondés sur l'intervalle de confiance à 95 %. La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini, soit -3,5 % pour l'étude RECORD 1 et -4 % pour l'étude RECORD 3.

Tableau 21 – Essais RECORD 1 (ATH) et RECORD 3 (ATG) : Analyse de non-infériorité sur le principal critère composite d'évaluation de l'efficacité (soit l'ensemble des TEV^a) et ses composantes – Population évaluable selon le protocole^b pendant toute la période du traitement à double insu

	Essai RECORD 1 (ATH)		Essai RECORD 3 (ATG)	
	Rivaroxaban 10 mg 1 f.p.j. N = 1 537 n (%)	Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. N = 1 492 n (%)	Rivaroxaban 10 mg 1 f.p.j. N = 793 n (%)	Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. N = 838 n (%)
Ensemble des TEV^a (principal critère d'évaluation composite)	13 (0,9 %)	50 (3,4 %)	74 (9,3 %)	152 (18,1 %)
	Réduction du risque absolu ^c 2,5 % (1,5 % à 3,6 %; $p < 0,001$)		Réduction du risque absolu ^c 8,7 % (5,4 % à 12,0 %; $p < 0,001$)	
TVP (proximale ou distale)	11 (0,7)	47 (3,2)	74 (9,3)	147 (17,5)
EP non mortelle	2 (0,1)	1 (< 0,1)	0	3 (0,4)
Décès toutes causes confondues	1 (< 0,1)	2 (0,1)	0	2 (0,2)

- Ensemble des TEV = TVP (proximale ou distale), EP non mortelle et décès toutes causes confondues.
- Population évaluable selon le protocole = analyse sur les patients (1) chez qui l'analyse en ITT modifiée pouvait être effectuée, (2) chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée (en cas de résultat positif, pas plus de 36 heures après l'arrêt du traitement par le médicament à l'étude et, en cas de résultat négatif, pas plus de 72 heures après l'arrêt du traitement par le médicament à l'étude) et (3) chez qui on a observé aucune déviation majeure par rapport au protocole.

- c. Réduction pondérée de Mantel-Haenszel par rapport à l'énoxaparine (non-infériorité démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure au seuil de non-infériorité précisé au préalable, soit -3,5 % pour l'essai RECORD 1 et -4 % pour l'essai RECORD 3).

Au cours des deux études pivots, l'analyse selon le protocole portant sur le principal critère d'évaluation a montré que le rivaroxaban administré à raison de 10 mg 1 f.p.j. (première dose 6 à 8 heures après l'opération) n'était pas inférieur à l'énoxaparine administrée à raison de 40 mg/jour (première dose 12 à 24 heures avant l'opération).

Comme la non-infériorité a été démontrée, une analyse de supériorité prédéfinie a été effectuée pour déterminer si l'efficacité du rivaroxaban était supérieure à celle de l'énoxaparine dans la population en intention de traiter (ITT) modifiée. Le [tableau 22](#) et le [tableau 23](#) présentent l'analyse de supériorité pour ce qui est de l'ensemble des TEV et les données sur le principal critère d'évaluation secondaire (TEV majeure) et d'autres critères d'évaluation secondaires pour les essais RECORD 1 et RECORD 3, respectivement.

Tableau 22 – Essai RECORD 1 (ATH) : Analyse de supériorité pour ce qui est de l'ensemble des TEV (principal critère d'évaluation composite)^a, de la TEV majeure (principal critère d'évaluation secondaire)^b et de leurs composantes, ainsi que de certains autres critères d'évaluation de l'efficacité – Analyse en intention de traiter (ITT) modifiée^c pendant toute la période du traitement à double insu

Paramètre	Rivaroxaban 10 mg		Énoxaparine 40 mg		Réduction du risque absolu ^d	Valeur <i>p</i>	Réduction du risque relatif	Valeur <i>p</i>
	n/N	% (IC à 95 %)	n/N	% (IC à 95 %)	% (IC à 95 %)		% (IC à 95 %)	
Ensemble des TEV	18/1 595	1,1 % (0,7 % à 1,8 %)	58/1 558	3,7 % (2,8 % à 4,8 %)	2,6 % (1,5 % à 3,7 %)	< 0,001	70 % (49 % à 82 %)	<i>p</i> < 0,001
TEV majeure	4/1 686	0,2 % (0,1 % à 0,6 %)	33/1 678	2,0 % (1,4 % à 2,8 %)	1,7 % (1,0 % à 2,5 %)	< 0,001	88 % (66 % à 96 %)	<i>p</i> < 0,001
Décès toutes causes confondues	4/1 595	0,3 % (0,1 % à 0,6 %)	4/1 558	0,3 % (0,1 % à 0,7 %)	0 % (-0,4 % à 0,4 %)	1,00	--	--
EP non mortelle	4/1 595	0,3 % (0,1 % à 0,6 %)	1/1 558	0,1 % (< 0,1 % à 0,4 %)	-0,2 % (-0,6 % à 0,1 %)	0,37	--	--
TVP (proximale ou distale)	12/1 595	-0,8 % (0,4 % à 1,3 %)	53/1 558	-3,4 % (2,6 % à 4,4 %)	-2,7 % (1,7 % à 3,7 %)	< 0,001	--	--
TVP proximale	1/1 595	-0,1 % (< 0,1 % à 0,4 %)	31/1 558	-2 % (1,4 % à 2,8 %)	-1,9 % (1,2 % à 2,7 %)	< 0,001	--	--
TVP distale seulement	11/1 595	-0,7 %	22/1 558	1,4 %	-0,7 %	0,04	--	--

Tableau 22 – Essai RECORD 1 (ATH) : Analyse de supériorité pour ce qui est de l'ensemble des TEV (principal critère d'évaluation composite)^a, de la TEV majeure (principal critère d'évaluation secondaire)^b et de leurs composantes, ainsi que de certains autres critères d'évaluation de l'efficacité – Analyse en intention de traiter (ITT) modifiée^c pendant toute la période du traitement à double insu

Paramètre	Rivaroxaban 10 mg		Énoxaparine 40 mg		Réduction du risque absolu ^d	Valeur <i>p</i>	Réduction du risque relatif	Valeur <i>p</i>
	n/N	% (IC à 95 %)	n/N	% (IC à 95 %)	% (IC à 95 %)		% (IC à 95 %)	
		(0,3 % à 1,2 %)		(0,9 % à 2,1 %)	(0 % à 1,5 %)			
Décès lié à une TEV	0/1 595	-0 %	1/1 558	< 0,1 %	--	--	--	--
TEV symptomatique^e	6/2 193	-0,3 % (0,1 % à 0,6 %)	11/2 206	-0,5 % (0,3 % à 0,9 %)	-0,2 % (-0,1 % à 0,6 %)	0,22	--	--

- Ensemble des TEV = critère composite comprenant la TVP (proximale ou distale), l'EP non mortelle et le décès toutes causes confondues.
- TEV majeure = critère composite comprenant la TVP proximale, l'EP non mortelle et le décès lié à une TEV.
- Analyse en ITT modifiée = portant sur les sujets évaluables pour l'analyse de l'innocuité, qui avaient subi la chirurgie voulue et chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée.
- Réduction pondérée de Mantel-Haenszel par rapport à l'énoxaparine donnée pour tous les critères d'évaluation, sauf l'EP non mortelle et les décès toutes causes confondues, pour lesquels des estimations non pondérées (exactes) étaient données. La supériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC était de plus de zéro.
- Population évaluable pour l'innocuité pour ce qui concerne la TEV symptomatique (patients évaluables pour l'analyse de l'innocuité qui avaient subi la chirurgie voulue). La population évaluable pour l'innocuité a été utilisée parce que l'évaluation des événements symptomatiques est possible dans une population plus importante, qu'une phlébographie adéquate ait ou non été faite.

Tableau 23 – Essai RECORD 3 (ATG) : Analyse de supériorité pour ce qui est de l'ensemble des TEV (principal critère d'évaluation composite)^a, la TEV majeure (principal critère d'évaluation secondaire)^b et de leurs composantes, ainsi que de certains autres critères d'évaluation de l'efficacité – Analyse en intention de traiter (ITT) modifiée^c pendant toute la période du traitement à double insu

Paramètre	Rivaroxaban 10 mg		Énoxaparine 40 mg		Réduction du risque absolu ^d	Valeur <i>p</i>	Réduction du risque relatif	Valeur <i>p</i>
	n/N	% (IC à 95 %)	n/N	% (IC à 95 %)	% (IC à 95 %)		% (IC à 95 %)	
Ensemble des TEV	79/824	-9,6 % (7,7 % à 11,8 %)	166/878	-18,9 % (16,4 % à 21,7 %)	-9,2 % (5,9 % à 12,4 %)	< 0,00 1	-49 % (35 % à 61 %)	< 0,00 1
TEV majeure	9/908	-1 %	24/925	-2,6 %	-1,6 %	0,01	-62 %	0,016

Tableau 23 – Essai RECORD 3 (ATG) : Analyse de supériorité pour ce qui est de l'ensemble des TEV (principal critère d'évaluation composite)^a, la TEV majeure (principal critère d'évaluation secondaire)^b et de leurs composantes, ainsi que de certains autres critères d'évaluation de l'efficacité – Analyse en intention de traiter (ITT) modifiée^c pendant toute la période du traitement à double insu

Paramètre	Rivaroxaban 10 mg		Énoxaparine 40 mg		Réduction du risque absolu ^d	Valeur <i>p</i>	Réduction du risque relatif	Valeur <i>p</i>
	n/N	% (IC à 95 %)	n/N	% (IC à 95 %)	% (IC à 95 %)		% (IC à 95 %)	
		(0,5 % à 1,9 %)		(1,7 % à 3,8 %)	(0,4 % à 2,8 %)		(18 % à 82 %)	
Décès toutes causes confondues	0/824	-0 % (0 % à 0,5 %)	2/878	-0,2 % (0 % à 0,8 %)	-0,2 % (-0,2 % à 0,8 %)	0,23	--	--
EP non mortelle	0/824	-0 % (0 % à 0,3 %)	4/878	-0,5 % (0,1 % à 1,2 %)	-0,5 % (0 % à 1,2 %)	0,06	--	--
TVP (proximale ou distale)	79/824	-9,6 % (7,7 % à 11,8 %)	160/878	-18,2 % (15,7 % à 20,9 %)	-8,4 % (5,2 % à 11,7 %)	< 0,00 1	--	--
TVP proximale	9/824	-1,1 % (0,5 % à 2,1 %)	20/878	-2,3 % (1,4 % à 3,5 %)	-1,1 % (-0,1 % à 2,3 %)	0,07	--	--
TVP distale seulement	70/824	-8,5 % (6,7 % à 10,6 %)	140/878	-15,9 % (13,6 % à 18,5 %)	7,3 % (4,3 % à 10,4 %)	< 0,00 1	--	--
Décès lié à une TEV	0/824	0 %	0/878	0 %	--	--	--	--
TEV symptomatique^e	8/1 201	0,7 % (0,3 % à 1,3 %)	24/1 217	2 % (1,3 % à 2,9 %)	1,3 % (0,4 % à 2,2 %)	0,005	--	--

- Ensemble des TEV = critère composite comprenant la TVP (proximale ou distale), l'EP non mortelle et le décès toutes causes confondues.
- TEV majeure = critère composite comprenant la TVP proximale, l'EP non mortelle et le décès lié à une TEV.
- Analyse en ITT modifiée = portant sur les sujets évaluable pour l'analyse de l'innocuité, qui avaient subi la chirurgie voulue et chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée.
- Réduction pondérée de Mantel-Haenszel par rapport à l'énoxaparine donnée pour tous les critères d'évaluation, sauf l'EP non mortelle et les décès toutes causes confondues, pour lesquels des estimations non pondérées (exactes) étaient données. La supériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC était de plus de zéro.
- Population évaluable pour l'innocuité pour ce qui concerne la TEV symptomatique (patients évaluable pour l'analyse de l'innocuité qui avaient subi la chirurgie voulue). La population évaluable pour l'innocuité a été utilisée parce que l'évaluation des événements symptomatiques est possible dans une population plus importante, qu'une phlébographie adéquate ait ou non été faite.

Les résultats de l'analyse prédéfinie de l'efficacité portant sur une population en intention de traiter modifiée indiquent que le rivaroxaban administré après l'opération à raison de 10 mg 1 f.p.j. est supérieur pour la prévention de la TVP à l'énoxaparine administrée à raison de 40 mg 1 f.p.j. (première dose 12 heures avant l'opération). Au Canada, le schéma posologique approuvé de l'énoxaparine est de 30 mg toutes les 12 heures (première dose 12 à 24 heures après l'opération). Aucune étude définitive de comparaison directe n'a été menée pour comparer l'innocuité et l'efficacité du schéma posologique de l'énoxaparine approuvé au Canada à celui utilisé au cours des études RECORD 1 et RECORD 3.

Le [tableau 24](#) résume les résultats relatifs aux événements de saignement parmi la population évaluable pour l'innocuité (3 429 patients traités par le rivaroxaban et 3 463 patients traités par l'énoxaparine) au cours des études pivots (RECORD 1 et RECORD 3). Au cours de l'essai RECORD 1, des événements indésirables graves apparus au cours traitement et liés au médicament ont été signalés chez 26 patients (1,2 %) traités par le rivaroxaban et 23 patients (1 %) traités par l'énoxaparine. Au cours de l'essai RECORD 3, des événements indésirables graves apparus au cours traitement et liés au médicament ont été signalés chez 26 patients (2,1 %) traités par le rivaroxaban et 19 patients (1,5 %) traités par l'énoxaparine.

Tableau 24 – Essais RECORD 1 et RECORD 3 : Aperçu détaillé des événements de saignement apparus au cours du traitement (population évaluable pour l'innocuité)^a

	RECORD 1 (ATH)			RECORD 3 (ATG)		
	Rivaroxaban 10 mg 1 f.p.j. N = 2 209	Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. N = 2 224	Valeur r p	Rivaroxaban 10 mg 1 f.p.j. N = 1 220	Énoxaparin e 40 mg 1 f.p.j. N = 1 239	Valeur p
Tout saignement n (%) (IC à 95 %)	133 (6 %) (5,1 % à 7,1 %)	131 (5,9 %) (5 % à 7 %)	0,90	60 (4,9 %) (3,8 % à 6,3 %)	60 (4,8 %) (3,7 % à 6,2 %)	1,0
Saignement majeur^b n (%) (IC à 95 %)	6 (0,3 %) (0,1 % à 0,6 %)	2 (0,1 %) (< 0,1 % à 0,3 %)	0,18	7 (0,6 %) (0,2 % à 1,2 %)	6 (0,5 %) (0,2 % à 1,1 %)	0,79
Saignement mortel^c	1 (<0,1 %) ^b	0 (0 %)	--	0 (0 %)	0 (0 %)	--
Saignement d'un organe vital n (%)	1 (< 0,1 %)	0 (0 %)	--	1 (0,1 %)	2 (0,2 %)	--
Saignement exigeant une nouvelle opération n (%)	2 (0,1 %)	1 (< 0,1 %)	--	5 (0,4 %)	4 (0,3 %)	--
Saignement extériorisé sur	2 (0,1 %)	1 (< 0,1 %)	--	1 (0,1 %)	0 (0 %)	--

	RECORD 1 (ATH)			RECORD 3 (ATG)		
	Rivaroxaban 10 mg 1 f.p.j. N = 2 209	Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. N = 2 224	Valeur r p	Rivaroxaban 10 mg 1 f.p.j. N = 1 220	Énoxaparin e 40 mg 1 f.p.j. N = 1 239	Valeur p
le plan clinique et autre que de la plaie opératoire associée à une chute du taux d'hémoglobine n (%)						
Saignement extériorisé sur le plan clinique et autre que de la plaie opératoire entraînant la transfusion de ≥ 2 unités de sang n (%)	2 (0,1 %)	1 (< 0,1 %)	--	1 (0,1 %)	0 (0 %)	--
Saignement non majeur ^d n (%)	128 (5,8 %)	129 (5,8 %)	--	53 (4,3 %)	54 (4,4 %)	--
Saignement majeur cliniquement pertinent n (%)	65 (2,9 %)	54 (2,4 %)	--	33 (2,7 %)	28 (2,3 %)	--
Complications hémorragiques de la plaie ^e n (%)	34 (1,5 %)	38 (1,7 %)	--	25 (2 %)	24 (1,9 %)	--

- a. Les patients peuvent avoir présenté plus d'un type d'événement de saignement et un événement de saignement pouvait tomber dans plus d'une catégorie; les événements de saignements apparus au cours du traitement et confirmés par le comité décisionnel comprenaient ceux commençant après l'instauration du traitement par le médicament à l'étude et jusqu'à 2 jours après la dernière dose du médicament à l'étude.
- b. Les événements de saignement majeur comprenaient : (1) les saignements mortels, (2) les saignements d'un organe vital (p. ex. rétropéritonéaux, intracrâniens, intra-oculaires ou intrarachidiens/ponctions hémorragiques), (3) les saignements exigeant une nouvelle opération, (4) les saignements extériorisés sur le plan clinique et autres que de la plaie opératoire associés à une chute de 2 g/dL ou plus du taux d'hémoglobine ou entraînant la transfusion de ≥ 2 unités de sang entier ou de globules rouges concentrés.
- c. L'événement est survenu avant l'administration de la première dose de rivaroxaban.

- d. Les événements de saignements non majeurs étaient ceux qui ne répondaient pas aux critères de saignement majeur.
- e. Critère composite d'hématome excessif de la plaie et de saignement de la plaie opératoire signalée.

Étude de soutien de phase III

L'essai RECORD 2 était une étude prospective, à double insu, à répartition aléatoire et à double placebo menée auprès de 2 509 patients (population évaluable pour l'innocuité : 2 457 patients; analyse en ITT modifiée : 1 733 patients) subissant une ATH. Le but de l'essai RECORD 2 était d'évaluer la thromboprophylaxie prolongée (35 ± 4 jours) par le rivaroxaban. Sa méthodologie, ses critères d'inclusion/d'exclusion et ses critères d'évaluation étaient semblables à ceux de l'essai RECORD 1, sauf que l'énoxaparine (40 mg 1 f.p.j., première dose administrée avant l'opération) a été administrée pendant une plus courte durée ($12 \pm$ jours) que le rivaroxaban (10 mg 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours). On ne peut s'appuyer sur cette étude pour comparer l'efficacité du rivaroxaban à celle de l'énoxaparine en raison de la durée différente du traitement par le rivaroxaban et l'énoxaparine.

Tableau 25 – Essai RECORD 2 (ATH) : Analyse de supériorité pour ce qui est de l'ensemble des TEV (principal critère d'évaluation composite)^a, la TEV majeure (principal critère d'évaluation secondaire)^b et de leurs composantes, ainsi que de certains autres critères d'évaluation de l'efficacité – Analyse en intention de traiter (ITT) modifiée^c pendant toute la période du traitement à double insu

Paramètre	Rivaroxaban 10 mg 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours		Énoxaparine 40 mg pendant 12 ± 2 jours		Réduction du risque absolu ^d	Valeur p	Réduction du risque relatif	Valeur p
	n/N	% (IC à 95 %)	n/N	% (IC à 95 %)	% (IC à 95 %)		% (IC à 95 %)	
Ensemble des TEV	17/864	2 % (1,2 % à 3,1 %)	81/869	9,3 % (7,5 % à 11,5 %)	7,3 % (5,2 % à 9,4 %)	< 0,0001	79 % (65 % à 87 %)	< 0,001
TEV majeure	6/961	0,6 % (0,2 % à 1,4 %)	49/962	5,1 % (3,8 % à 6,7 %)	4,5 % (3 % à 6 %)	< 0,0001	88 % (71 % à 95 %)	< 0,001
Décès toutes causes confondues	2/864	0,2 % (< 0,1 % à 0,8 %)	6/869	0,7 % (0,3 % à 1,5 %)	0,5 % (-0,2 % à 1,3 %)	0,29	--	--
EP non mortelle	1/864	0,1 % (< 0,1 % à 0,6 %)	4/869	0,5 % (0,1 % à 1,2 %)	0,3 % (-0,2 % à 1,1 %)	0,37	--	--
TVP (proximale ou distale)	14/864	1,6 % (0,9 % à 2,7 %)	71/869	8,2 % (6,4 % à 10,2 %)	6,5 % (4,5 % à 8,5 %)	< 0,0001	--	--
TVP proximale	5/864	0,6 % (0,2 % à 1,3 %)	44/869	5,1 % (3,7 % à 6,7 %)	4,5 % (2,9 % à 6 %)	< 0,0001	--	--
TVP distale seulement	9/864	1 % (0,5 % à 2 %)	27/869	3,1 % : (2,1 % à 4,5 %)	2 % (0,7 % à 3,3 %)	0,0025	--	--
Décès lié à une TEV	0/864	0 %	1/869	0,1 %	--	--	--	--
TEV symptomatique^c	3/1 212	0,2 % (< 0,1 % à 0,7 %)	15/1 207	1,2 % (0,7 % à 2 %)	1 % (0,3 % à 1,8 %)	0,0040	--	--

- Ensemble des TEV = critère composite comprenant la TVP (proximale ou distale), l'EP non mortelle et le décès toutes causes confondues.
- TEV majeure = critère composite comprenant la TVP proximale, l'EP non mortelle et le décès lié à une TEV.
- Analyse en ITT modifiée = portant sur les sujets évaluables pour l'analyse de l'innocuité, qui avaient subi la chirurgie voulue et chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée.
- Réduction pondérée de Mantel-Haenszel par rapport à l'énoxaparine donnée pour tous les critères d'évaluation, sauf l'EP non mortelle et les décès toutes causes confondues, pour lesquels des estimations non pondérées (exactes) étaient données. La supériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC était de plus de zéro.

- e. Population évaluable pour l'innocuité pour ce qui concerne la TEV symptomatique (patients évaluables pour l'analyse de l'innocuité qui avaient subi la chirurgie voulue). Ces sujets ont été utilisés parce que l'évaluation des événements symptomatiques est possible dans l'ensemble de la population, qu'une phlébographie adéquate ait ou non été faite.

Tableau 26 – Essai RECORD 2 (ATH) : Aperçu détaillé des événements de saignement apparus au cours du traitement (population évaluable pour l'innocuité)^a

	Rivaroxaban 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours N = 1 228	Énoxaparine 40 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 12 ± 2 jours N = 1 229	Valeur p
Tout saignement n (%) (IC à 95 %)	81 (6,6 %) (5,3 % à 8,1 %)	68 (5,5 %) (4,3 % à 7 %)	0,27
Saignement majeur^b n (%) (IC à 95 %)	1 (0,1 %) (0 à 0,5)	1 (0,1 %) (0 à 0,5)	1,00
Saignement mortel	0 (0 %)	0 (0 %)	--
Saignement d'un organe vital n (%)	0 (0 %)	1 (0,1 %)	--
Saignement exigeant une nouvelle opération n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	--
Saignement extériorisé sur le plan clinique et autre que de la plaie opératoire associée à une chute du taux d'hémoglobine n (%)	1 (0,1 %)	0 (0 %)	--
Saignement extériorisé sur le plan clinique et autre que de la plaie opératoire entraînant la transfusion de ≥ 2 unités de sang n (%)	1 (0,1 %)	0 (0 %)	--
Saignement non majeur^c n (%)	80 (6,5 %)	67 (5,5 %)	--
Saignement non majeur cliniquement pertinent n (%)	40 (3,3 %)	33 (2,7 %)	--
Complications hémorragiques de la plaie^d n (%)	20 (1,6 %)	21 (1,7 %)	--

- Les patients peuvent avoir présenté plus d'un type d'événement de saignement et un événement de saignement pouvait tomber dans plus d'une catégorie; les événements de saignements apparus au cours du traitement et confirmés par le comité décisionnel comprenaient ceux commençant après l'instauration du traitement par le médicament à l'étude et jusqu'à 2 jours après la dernière dose du médicament à l'étude.
- Les événements de saignement majeur comprenaient : (1) les saignements mortels, (2) les saignements d'un organe vital (p. ex. rétropéritonéaux, intracrâniens, intra-oculaires ou intrarachidiens/ponctions hémorragiques), (3) les saignements exigeant une nouvelle opération, (4) les saignements extériorisés sur le plan clinique et autres que de la plaie opératoire associés à une chute de 2 g/dL ou plus du taux d'hémoglobine ou entraînant la transfusion de ≥ 2 unités de sang entier ou de globules rouges concentrés.
- Les événements de saignements non majeurs étaient ceux qui ne répondaient pas aux critères de saignement majeur.
- Critère composite d'hématome excessif de la plaie et de saignement de la plaie opératoire signalée.

Les résultats de cet essai ont démontré que l'administration prophylactique prolongée (pendant 35 jours) de rivaroxaban à raison de 10 mg 1 f.p.j. avait réduit de façon cliniquement importante la

fréquence de l'ensemble des TEV, de la TEV majeure et de la TEV symptomatique chez les patients ayant subi une ATH, sans augmenter le risque de saignement.

Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes

Tableau 27 – Résumé des études pivots sur le traitement de la TEV et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes

Étude	Méthodologie de l'étude	Schéma thérapeutique	Population de patients
Essai EINSTEIN DVT	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, ouverte, axée sur les événements visant à démontrer la non-infériorité de l'efficacité	Rivaroxaban 15 mg 2 f.p.j. pendant 3 semaines, puis 20 mg 1 f.p.j. pendant 3, 6 ou 12 mois ^a	Répartition aléatoire 3 449 (rivaroxaban : 1 731; énox-AVK : 1 718) Population évaluable pour l'innocuité 3 429 (rivaroxaban : 1 718; énox-AVK : 1 711) Selon le protocole 3 096 (rivaroxaban : 1 525; énox-AVK : 1 571)
Essai EINSTEIN PE		Traitement standard Énoxaparine 2 f.p.j. en association avec un AVK pendant 3, 6 ou 12 mois ^a	Répartition aléatoire 4 833 (rivaroxaban : 2 420; énox-AVK : 2 413) Population évaluable pour l'innocuité 4 817 (rivaroxaban : 2 412; énox-AVK : 2 405) Selon le protocole 4 462 (rivaroxaban : 2 224; énox-AVK : 2 238)

Tableau 27 – Résumé des études pivots sur le traitement de la TEV et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes

Prolongation de l'essai EINSTEIN	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et axée sur les événements visant à démontrer la supériorité de l'efficacité chez des sujets présentant une TVP ou une EP proximale symptomatique	Rivaroxaban 20 mg 1 f.p.j. ou placebo pendant 6 ou 12 mois ^a	Répartition aléatoire 1 197 (rivaroxaban : 602; placebo : 594)
Essai EINSTEIN CHOICE	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double placebo, contrôlée par traitement actif (AAS) et axée sur les événements visant à démontrer la supériorité de l'efficacité chez des sujets présentant une TVP ou une EP symptomatique	Rivaroxaban 10 mg ou 20 mg ou AAS 100 mg 1 f.p.j. ^b	Répartition aléatoire 3 396 (rivaroxaban à 20 mg : 1 121; rivaroxaban à 10 mg : 1 136; AAS à 100 mg : 1 139)

a. Durée du traitement déterminée par l'investigateur.

b. La durée individuelle (réelle) du traitement dépendait de la date de la répartition aléatoire : elle était soit de 12 mois, soit de 9 à < 12 mois, soit de 6 mois.

Population évaluable pour l'innocuité = comprenait les sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude

f.p.j. = fois par jour; AVK = antagoniste de la vitamine K; énox = énoxaparine; AAS = acide acétylsalicylique

Le programme de développement clinique EINSTEIN comportait quatre études de phase III. Les études EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE ont évalué le traitement de la TEV et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes. La prolongation de l'étude EINSTEIN visait à déterminer s'il était avantageux de poursuivre le traitement chez les sujets pour lesquels il y avait une incertitude clinique en ce qui a trait au rapport risque-avantage absolu du traitement prolongé.

Les sujets qui pouvaient participer à la prolongation de l'essai EINSTEIN étaient les patients atteints de TEV qui avaient été traités par le rivaroxaban ou par l'association énoxaparine-AVK pendant 6 ou 12 mois au cours de l'essai EINSTEIN DVT ou EINSTEIN PE ou qui avaient été traités pendant 6 à 14 mois par un AVK et chez qui l'avantage de la poursuite du traitement anticoagulant était incertain. Les sujets chez qui on jugeait qu'un traitement de 6 à 12 mois avait été suffisant ou ceux qui devaient recevoir un traitement anticoagulant de plus longue durée ne pouvaient participer à la prolongation de l'essai EINSTEIN.

Les sujets qui pouvaient participer à l'essai EINSTEIN CHOICE étaient les patients chez qui la TEV symptomatique était confirmée, qui avaient reçu un traitement anticoagulant pendant 6 à 12 mois et chez qui l'avantage de la poursuite du traitement anticoagulant était incertain. Les patients chez qui la poursuite d'un traitement anticoagulant à des doses thérapeutiques était indiquée ont été exclus de l'essai.

Au cours de l'essai EINSTEIN DVT, l'investigateur décidait de la durée du traitement (soit 3, 6 ou 12 mois) avant la répartition aléatoire, d'après une évaluation des risques et les lignes directrices locales. Près de la moitié des sujets a été traitée pendant 6 à 9 mois.

Au cours des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE, le rivaroxaban a été comparé à la bithérapie standard, soit l'énoxaparine en association avec un AVK administrés pendant au moins 5 jours, jusqu'à ce que le rapport TP/RIN (temps de prothrombine/rapport international normalisé) se situe dans l'intervalle thérapeutique (≥ 2), puis on a poursuivi le traitement par un AVK seul à une dose ajustée afin de maintenir le rapport TP/RIN dans l'intervalle thérapeutique de 2 à 3.

Tableau 28 – Comorbidités et caractéristiques des patients des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE et de la prolongation de l'essai EINSTEIN – Population en intention de traiter

	Essai EINSTEIN DVT	Essai EINSTEIN PE	Prolongation de l'essai EINSTEIN	Essai EINSTEIN CHOICE
Hommes (%)	57 %	53 %	58 %	55 %
Âge moyen (années)	56	58	58	59
Clairance de la créatinine (mL/min)				
< 50	7 %	8 %	7 %	5 %
50 à < 80	23 %	25 %	21 %	25 %
≥ 80	68 %	66 %	62 %	70 %
Facteurs de risque				
TVP/EP idiopathique	48 %	49 %	59 %	41 %
Chirurgie récente ou traumatisme	19 %	17 %	4,1 %	13 %
Immobilisation	15 %	16 %	14 %	11 %

	Essai EINSTEIN DVT	Essai EINSTEIN PE	Prolongation de l'essai EINSTEIN	Essai EINSTEIN CHOICE
TEV antérieure	19 %	19 %	16 %	18 %
Temps moyen passé dans l'intervalle thérapeutique, groupe énox-AVK	58 % ^a	63 % ^b	s.o.	s.o.
Sujets nord-américains	64 %	63 %	s.o.	s.o.
Traitement anticoagulant avant la répartition aléatoire ^c	73 %	92 %	s.o.	s.o.
Durée réelle du traitement dans le groupe traité par le rivaroxaban				
≥ 3 mois	92 %	92 %	91 %	s.o.
≥ 6 mois	68 %	73 %	-62 %	s.o.
≥ 12 mois	3 %	4 %	2 % :	s.o.

- a. Temps moyen passé dans l'intervalle thérapeutique non ajusté. Le temps moyen passé dans l'intervalle thérapeutique ajusté est de 60 %.
- b. Temps moyen passé dans l'intervalle thérapeutique ajusté.
- c. Dans la majorité des cas, la durée du traitement anticoagulant avant la répartition aléatoire n'avait été que de 24 heures.
- s.o. = sans objet

Tableau 29 – Critères d'évaluation de l'efficacité des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE et de la prolongation de l'essai EINSTEIN – Population en intention de traiter

	Essai EINSTEIN DVT			Essai EINSTEIN PE			Prolongation de l'essai EINSTEIN		
	Rivaroxaban N = 1 731	Énox AVK N = 1 718	RRI ^a (IC à 95 %) Valeur p	Rivaroxaba n N = 2 419	Énox AVK N = 2 413	RRI ^a (IC à 95 %) Valeur p	Rivaroxaba n N = 602	Placebo N = 594	RRI ^b (IC à 95 %) Valeur p
TEV récurrente symptomatiq ue ^b	36 (2,1 %)	51 (3 %)	0,68 (0,44- 1,04) p < 0,00 1 ^a	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)	1,12 (0,754- 1,68) p = 0,0026 a	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)	0,18 (0,09- 0,39) p < 0,001
Type de TEV récurrente symptomatique									
EP mortelle	1 (< 0,1 %)	0	-	3 (0,1 %)	1	(< 0,1 %)	0	1 (0,1 %)	-
Décès dans lequel la possibilité d'EP ne pouvait être écartée	3 (0,2 %)	6 (0,3 %)	-	8 (0,3 %)	6 (0,2 %)	-	1 (0,2 %)	0	-
EP récurrente seulement	20 (1,2 %)	18 (1 %)	-	23 (1 %)	20 (0,8 %)	-	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)	-
TVP récurrente et EP	1 (< 0,1 %)	0	-	0	2 (< 0,1%)	-	n.é.	n.é.	-
TVP récurrente seulement	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)	-	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)	-	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)	-
TEV récurrente symptomatiq ue et mortalité toutes causes confondues	69 (4 %)	87 (5,1 %)	0,72 (0,53- 0,99) p = 0,044 ^c	97 (4 %)	82 (3,4 %)	1,16 (0,86- 1,55) p = 0,3333 ^c	8 (1,3 %)	43 (7,2 %)	0,18 (0,085- 0,38) (p < 0,0001) ^c
Avantage clinique net	51 (2,9 %)	73 (4,2 %)	0,67 (0,47- 0,95) p = 0,02 7 ^c	83 (3,4 %)	96 (4 %)	0,85 (0,63- 1,14) p = 0,2752 ^c	12 (2 %)	42 (7,1 %)	0,28 (0,15- 0,53) p < 0,0001
Tous les événements vasculaires survenus pendant le traitement	12 (0,7 %)	14 (0,8 %)	0,79 (0,36- 1,71) p = 0,55 ^c	35 (1,5 %)	37 (1,5 %)	0,94 0,59-1,49 p = 0,7780 ^c	3 (0,5)	44 (0,7 %)	0,74 (0,17-3,3) p = 0,69

	Essai EINSTEIN DVT			Essai EINSTEIN PE			Prolongation de l'essai EINSTEIN		
	Rivaroxaban N = 1 731	Énox AVK N = 1 718	RRI ^a (IC à 95 %) Valeur p	Rivaroxaba n N = 2 419	Énox AVK N = 2 413	RRI ^a (IC à 95 %) Valeur p	Rivaroxaba n N = 602	Placebo N = 594	RRI ^b (IC à 95 %) Valeur p
Mortalité toutes causes confondues	38 (2,2 %)	49 (2,9 %)	0,67 (0,44- 1,02) (p = 0,06) ^c	58 (2,4 %)	50 (2,1 %)	1,13 (0,77- 1,65) p = 0,5260	1 (0,2 %)	2 (0,3 %)	-

Valeur p (unilatérale) pour la non-infériorité

Chez certains patients, il y a eu plus d'un événement.

Valeur p (bilatérale) pour la supériorité

n.é. = non évaluée

Tableau 30 – Critères d'évaluation de l'efficacité de l'essai EINSTEIN CHOICE

	Rivaroxaban 10 mg N = 1 127	Rivaroxaban 20 mg N = 1 107	AAS 100 mg N = 1 137	Rivaroxaban 20 mg p/r à l'AAS 100 mg RRI ^a (IC à 95 %) Valeur p	Rivaroxaban 20 mg p/r à l'AAS 100 mg RRI ^a (IC à 95 %) Valeur p
TEV récurrente symptomatique ^b	13 (1,2 %)	17 (1,5 %)	50 (4,4 %)	0,34 (0,20-0,59) p = 0,0001 ^c	0,26 (0,14-0,47) p < 0,001 ^c
TEV récurrente symptomatique et mortalité toutes causes confondues	15 (1,3 %)	23 (2,1 %)	55 (4,9 %)	0,42 (0,26-0,68) p = 0,0005	0,27 (0,15-0,47) p < 0,0001
Avantage clinique net	17 (1,5 %)	23 (2,1 %)	53 (4,7 %)	0,44 (0,27-0,71) p = 0,0009 ^c	0,32 (0,18-0,55) p = < 0,0001 ^c

a. Valeur p (unilatérale) pour la non-infériorité.

b. Chez certains patients, il y a eu plus d'un événement.

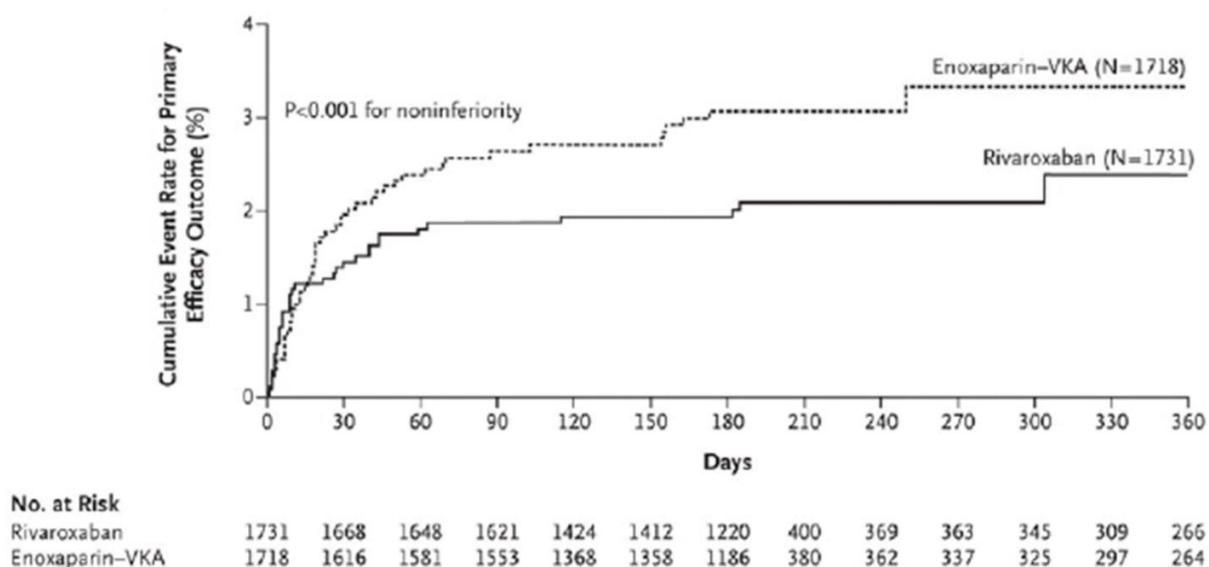
c. Valeur p (bilatérale) pour la supériorité.

Essai EINSTEIN DVT

Au cours de l'essai EINSTEIN DVT, on a atteint le principal objectif, qui était de démontrer la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'association énoxaparine-AVK pour la prévention de la TEV récurrente symptomatique, principal critère d'évaluation (RRI de 0,68 [IC à 95 % : 0,44 à 1,04]; p < 0,001) ([tableau 29](#) et [figure 3](#)). Les résultats des analyses selon le protocole ont été semblables à ceux de l'analyse en intention de traiter. Pour ce qui est du test de supériorité prédéfini, les résultats n'ont pas

été statistiquement significatifs ($p = 0,0764$). Les taux d'incidence des événements du principal critère d'évaluation de l'innocuité (événements de saignements majeurs et de saignements non majeurs cliniquement significatifs) et des événements du critère secondaire d'évaluation de l'innocuité (événements de saignements majeurs) ont été semblables dans les deux groupes (RRI de 0,97 [IC à 95 % : 0,76 à 1,22]; $p = 0,77$ et RRI de 0,65 [IC à 95 % = 0,33 à 1,30]; $p = 0,21$, respectivement). Pour ce qui est de l'avantage clinique net, critère secondaire prédéfini (critère composite comprenant le principal critère d'évaluation de l'efficacité et les événements de saignements majeurs), le RRI a été de 0,67 (IC à 95 % : 0,47 à 0,95, valeur p nominale = 0,03) en faveur du rivaroxaban. L'efficacité et l'innocuité relatives ont été constantes, indépendamment du traitement préalable (aucun traitement, HFPM, héparine non fractionnée ou fondaparinux) et de la durée du traitement (3, 6 et 12 mois). Pour ce qui est des autres critères d'évaluation secondaires, les résultats étaient les suivants : il y a eu des événements vasculaires pendant le traitement chez 12 patients (0,7 %) traités par le rivaroxaban et 14 patients (0,8 %) traités par l'association énoxaparine-AVK (RRI de 0,79 [IC à 95 % : 0,36 à 1,71]; $p = 0,55$) et il y a eu au total 38 décès (2,2 %) dans le groupe traité par le rivaroxaban et 49 décès (2,9 %) dans le groupe traité par l'association énoxaparine-AVK au cours de la durée prévue du traitement ($p = 0,06$).

Figure 3 – Courbe de Kaplan-Meier des taux d'événements cumulatifs du principal critère d'évaluation de l'efficacité au cours de l'essai EINSTEIN DVT – Population en intention de traiter

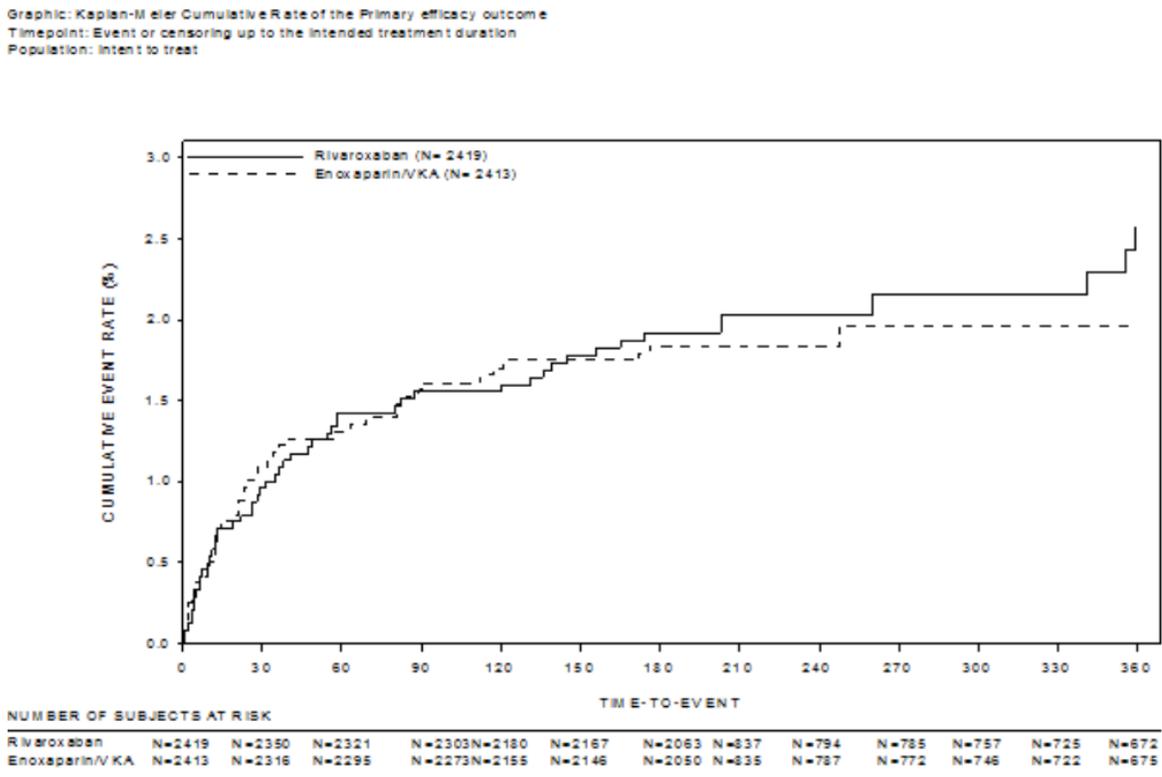


Essai EINSTEIN PE

Au cours de l'essai EINSTEIN, on a atteint le principal objectif, qui était de démontrer la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'association énoxaparine-AVK pour la prévention de la TEV récurrente symptomatique, principal critère d'évaluation de l'efficacité (RRI de 1,12 [IC à 95 % : 0,75-1,68]; $p = 0,0026$) (tableau 29 et figure 4). Les résultats des analyses selon le protocole ont été semblables à ceux de l'analyse en intention de traiter. Pour ce qui est du test de supériorité prédéfini, les résultats n'ont pas été statistiquement significatifs ($p = 0,5737$). Le taux d'incidence des événements du principal critère d'évaluation de l'innocuité (événements de saignements majeurs et de saignements

non majeurs cliniquement significatifs) a été semblable dans les deux groupes (RRI de 0,90 [IC à 95 % : 0,76 à 1,07]; $p = 0,2305$). Pour ce qui est des événements de saignements majeurs, le taux d'incidence a été légèrement en faveur du groupe traité par le rivaroxaban (RRI de 0,49 [IC à 95 % : 0,31 à 0,79]; $p = 0,003$). Pour ce qui est de l'avantage clinique net, critère secondaire prédéfini (critère composite comprenant le principal critère d'évaluation de l'efficacité et les événements de saignements majeurs), le RRI a été de 0,85 ([IC à 95 % : 0,63 à 1,14]; $p = 0,27$) en faveur du rivaroxaban. L'efficacité et l'innocuité relatives ont été constantes, indépendamment du traitement préalable (aucun traitement, HFPM, héparine non fractionnée ou fondaparinux) et de la durée du traitement (3, 6 et 12 mois). Pour ce qui est des autres critères d'évaluation secondaires, les résultats étaient les suivants : il y a eu des événements vasculaires pendant le traitement chez 41 patients (1,7 %) traités par le rivaroxaban et 39 patients (1,6 %) traités par l'association énoxaparine-AVK (RRI de 1,04 [IC à 95 % : 0,67 à 1,61]; $p = 0,86$) et il y a eu au total 58 décès (2,4 %) dans le groupe traité par le rivaroxaban et 50 décès (2,1 %) dans le groupe traité par l'association énoxaparine-AVK au cours de la durée prévue du traitement ($p = 0,53$).

Figure 4 – Courbe de Kaplan-Meier du taux d'événements cumulatif du principal critère d'évaluation de l'efficacité au cours de l'étude 11702 PE – Population en intention de traiter

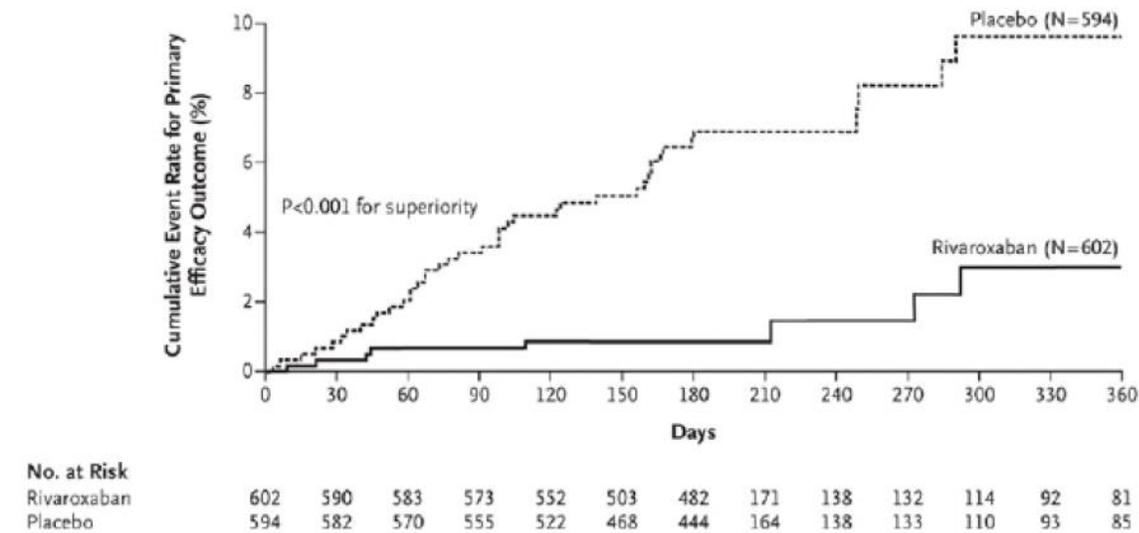


Prolongation de l'essai EINSTEIN

Au cours de la prolongation de l'étude EINSTEIN, le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour ce qui est du principal critère d'évaluation de l'efficacité, le RRI ayant été de 0,18 (IC à 95 % : 0,09 à 0,39; $p < 0,001$; réduction du risque relatif de 82 %) (tableau 29 et figure 5). Pour ce qui est du principal critère d'évaluation de l'innocuité (événements de saignements majeurs), il n'y a pas eu de différence

significative entre les patients traités par le rivaroxaban et ceux du groupe placebo ($p = 0,11$). Pour ce qui est de l'avantage clinique net, critère secondaire défini au préalable (critère composite comprenant le principal critère d'évaluation de l'efficacité et les événements de saignements majeurs), le RRI a été de 0,28 (IC à 95 % : 0,15 à 0,53); $p < 0,001$) en faveur du rivaroxaban. Pour ce qui est des autres critères d'évaluation secondaires, les résultats étaient les suivants : il y a eu des événements vasculaires chez 3 patients traités par le rivaroxaban et 4 patients du groupe placebo (RRI de 0,74 [IC à 95 % : 0,17 à 3,3]; $p = 0,69$) et il y a eu au total 1 décès (0,2 %) dans le groupe traité par le rivaroxaban et 2 décès (0,3 %) dans le groupe placebo.

Figure 5 – Courbe de Kaplan-Meier des taux d'événements cumulatifs du principal critère d'évaluation de l'efficacité au cours de la prolongation de l'essai EINSTEIN



Essai EINSTEIN CHOICE

L'essai EINSTEIN CHOICE sur la prévention de l'EP mortelle ou de la TVP/de l'EP récurrente symptomatique non mortelle a été mené auprès de 3 396 patients présentant une TVP et/ou une EP symptomatiques confirmées qui avaient terminé un traitement anticoagulant à des doses thérapeutiques de 6 à 12 mois et chez qui la poursuite de ce traitement n'était pas indiquée. Les patients chez qui la poursuite d'un traitement anticoagulant à des doses thérapeutiques était indiquée ont été exclus de l'étude. La durée du traitement pouvait aller jusqu'à 12 mois, selon la date individuelle de la répartition aléatoire (médiane : 351 jours). On a comparé le rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour et le rivaroxaban à raison de 10 mg une fois par jour à l'acide acétylsalicylique à raison de 100 mg une fois par jour.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la TEV récurrente symptomatique, un critère composite comprenant la TVP récurrente et l'EP mortelle ou non. Le critère secondaire d'évaluation de l'efficacité était aussi un critère composite, comprenant le principal critère d'évaluation de l'efficacité, l'infarctus du myocarde, l'AVC ischémique et l'embolie systémique hors SNC.

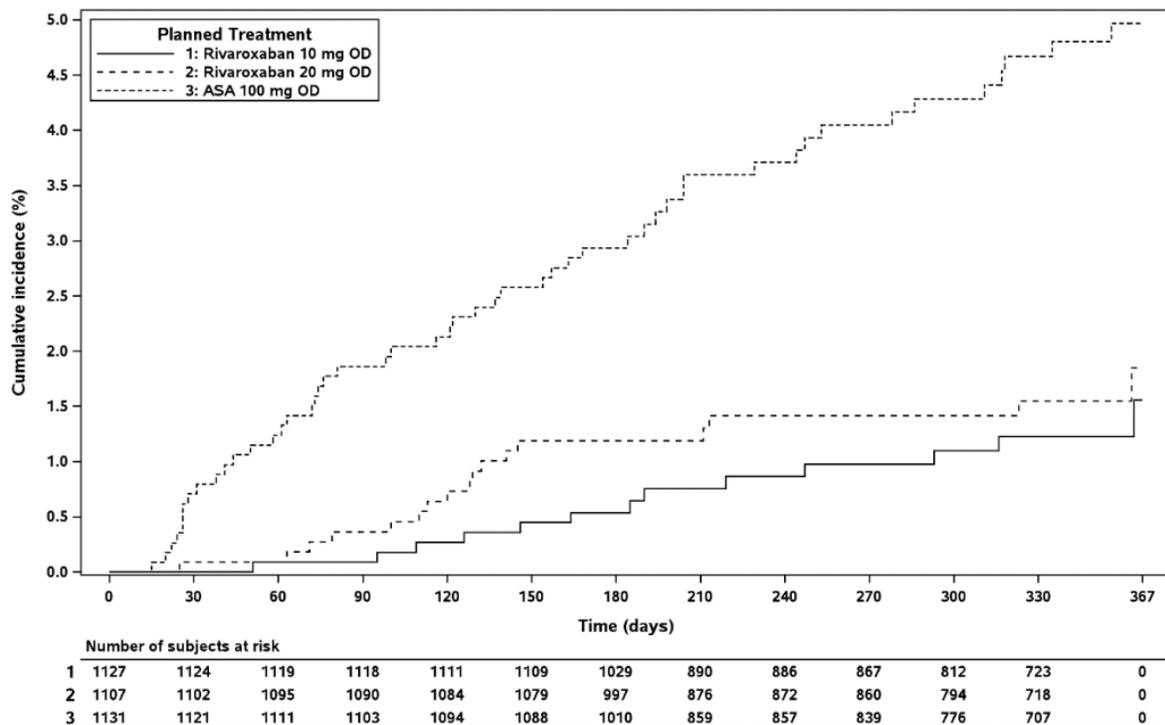
Au cours de l'étude EINSTEIN CHOICE, la supériorité du rivaroxaban (à 20 mg et à 10 mg) par rapport à l'acide acétylsalicylique (à 100 mg), le principal critère d'évaluation de l'efficacité, a été démontrée. Les

doses de rivaroxaban de 20 mg et 10 mg ont produit une réduction significative de l'incidence des événements du critère secondaire d'évaluation de l'efficacité par rapport à la dose de 100 mg d'acide acétylsalicylique. L'incidence des événements de saignements majeurs, le principal critère d'évaluation de l'innocuité, a été semblable chez les patients traités par le rivaroxaban à raison de 20 mg ou 10 mg une fois par jour et chez ceux traités par l'acide acétylsalicylique à 100 mg. L'incidence des événements de saignements non majeurs associées à un arrêt du traitement de plus de 14 jours, le critère secondaire d'évaluation de l'innocuité, a été semblable chez les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg ou 10 mg et chez ceux traités par l'acide acétylsalicylique à 100 mg. Les résultats ont été les mêmes dans les cas de TEV provoquée et les cas de TEV non provoquée (voir [tableau 30](#)).

Une analyse prédéfinie de l'avantage clinique net (principal critère d'évaluation de l'efficacité et événements de saignements majeurs) portant sur les résultats de l'essai EINSTEIN CHOICE a un RRI de 0,44 (IC à 95 % : 0,27 à 0,71; $p = 0,0009$) pour le rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour par rapport à l'acide acétylsalicylique à raison de 100 mg une fois par jour et de 0,32 (IC à 95 % : 0,18 à 0,55; $p < 0,0001$) pour le rivaroxaban à raison de 10 mg une fois par jour par rapport à l'acide acétylsalicylique à raison de 100 mg une fois par jour.

Figure 6 – Courbe de Kaplan-Meier des taux d'événements cumulatifs du principal critère d'évaluation de l'efficacité jusqu'à la fin de la durée individuelle prévue du traitement (ensemble d'analyse intégral)

Kaplan-Meier plot of cumulative rate of the Primary Efficacy Outcome up to the end of individual intended treatment duration (full analysis set)



ÉTUDE DE PHASE IV

L'étude de phase IV XALIA a été menée pour évaluer les effets du rivaroxaban en situation réelle (pratique clinique).

Étude XALIA

En plus du programme de phase III EINSTEIN, on a mené l'étude XALIA, une étude de cohorte prospective ouverte et non interventionnelle sur l'innocuité à long terme du rivaroxaban en situation réelle (avec décision centrale, notamment la TEV récurrente, les saignements majeurs et le décès). Chez les 2 619 patients traités par le rivaroxaban, les taux de saignements majeurs, de TEV récurrente et de mortalité toutes causes confondues ont été de 0,7 %, 1,4 % et 0,5 %, respectivement.

Ces résultats correspondent au profil d'innocuité établi du rivaroxaban dans cette population.

Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TEV chez les enfants

Un total de 727 enfants présentant une TEV aiguë confirmée, dont 528 traités par le rivaroxaban, ont participé à six études pédiatriques multicentriques ouvertes. Comme l'a confirmé l'étude de phase III EINSTEIN Junior, menée chez des enfants de 0 à < 18 ans, des doses ajustées selon le poids corporel ont entraîné une exposition au rivaroxaban semblable à celle observée chez des adultes présentant une TVP traitée par le rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour (voir [10.3 Pharmacocinétique](#))

L'étude de phase III EINSTEIN Junior est une étude clinique multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire et contrôlée par traitement actif menée auprès de 500 enfants (de 0 à < 18 ans) présentant une TEV aiguë confirmée, soit 276 enfants de 12 à < 18 ans, 101 enfants de 6 à < 12 ans, 69 enfants de 2 à < 6 ans et 54 enfants de < 2 ans.

La TEV initiale était classée comme une TEV liée à un cathéter veineux central (TEV-CVC), une thrombose des sinus veineux cérébraux (TSVC) ou toutes les autres TEV, y compris une TVP et une EP (TEV non CVC). Le tableau clinique le plus courant de la thrombose initiale était la TEV non CVC chez les enfants de 12 à < 18 ans (76,4 %), la TSVC chez les enfants de six à moins de 12 ans (47,5 %) et de 2 à < 6 ans (50,7 %) et la TEV-CVC chez les enfants de < 2 ans (68,5 %). La TEV était provoquée par des facteurs de risque persistants ou transitoires ou par des facteurs de risque tant persistants que transitoires chez 438 enfants (87,6 %). Dans le groupe traité par le rivaroxaban, aucun des enfants de < 6 mois ne présentait une TSVC. Il y avait une infection du système nerveux central chez 22 des patients présentant une TSVC (13 dans le groupe traité par le rivaroxaban et 9 dans le groupe recevant le traitement de comparaison).

Les patients ont reçu un traitement initial par des doses thérapeutiques d'héparine non fractionnée (HNF), d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) ou de fondaparinux pendant au moins 5 jours, puis été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir des doses de rivaroxaban ajustées en fonction du poids corporel ou un traitement de comparaison (héparines, antagoniste de la vitamine K [AVK]) pendant la période de 3 mois de l'étude principale (1 mois chez les enfants de < 2 ans présentant une TEV-CVC). À la fin de la période de traitement de l'étude principale, on a refait, quand c'était cliniquement possible, l'examen d'imagerie diagnostique qui avait été effectué au départ. L'investigateur pouvait, à sa discrétion, mettre un terme au traitement à ce moment ou le continuer pendant une durée maximale de 12 mois (3 mois chez les enfants âgés de < 2 ans présentant une TEV-CVC) au total.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la TEV récurrente symptomatique. Le principal critère primaire d'évaluation de l'innocuité était un critère composite, comprenant les saignements majeurs et les saignements majeurs non cliniquement significatifs. Tous les événements-cibles relatifs à l'efficacité et à l'innocuité ont été confirmés par un comité central indépendant qui ne savait pas de quel groupe les patients faisaient partie. Le [Tableau 31](#) et le [Tableau 32](#) ci-dessous présentent les principaux résultats relatifs à l'efficacité et à l'innocuité.

À la fin de la principale période de traitement, il y avait eu une TEV récurrente symptomatique chez 4 patients sur 335 (1,2 %) traités par le rivaroxaban et 5 patients sur 165 (3 %) recevant le traitement de comparaison (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,40; IC à 95 % : 0,11 à 1,41). L'événement composite comprenant les saignements majeurs et les saignements majeurs non cliniquement significatifs a été signalé chez 10 patients sur 329 (3 %) traités le rivaroxaban et 3 patients sur 162 (1,9 %) recevant le traitement de comparaison (RRI de 1,58; IC à 95 % : 0,51 à 6,27). L'avantage clinique net prédéfini (TEV récurrente symptomatique et événements de saignements majeurs) a été signalé chez 4 patients sur 335 (1,2 %) traités par le rivaroxaban et 7 patients sur 165 (4,2 %) recevant le traitement de comparaison (RRI de 0,30; IC à 95 % : 0,08 à 0,93). Une normalisation de la charge thrombique selon le deuxième examen d'imagerie a été observée chez 128 patients sur 335 (38,2 %) traités par le rivaroxaban et 43 patients sur 165 (26,1 %) recevant le traitement de comparaison (rapport de cotes de 1,71; IC à 95 % : 1,124 à 2,59). Ces résultats ont en général été semblables dans tous les groupes d'âge.

Tableau 31 – Résultats relatifs à l'efficacité à la fin de la période de traitement principale

Événement	Rivaroxaban (N = 335*)	Groupe de comparaison (N = 165*)
TEV récurrente (principal critère d'évaluation de l'efficacité)	4 (1,2 %)	5 (3 %)
Événement composite : TEV récurrente symptomatique + détérioration asymptomatique selon le deuxième examen d'imagerie	5 (1,5 %)	6 (3,6 %)
Événement composite : TEV récurrente symptomatique + détérioration asymptomatique + aucun changement selon le deuxième examen d'imagerie	21 (6,3 %)	19 (11,5 %)
Normalisation selon le deuxième examen d'imagerie	128 (38,2 %)	43 (26,1 %)
Événement composite : TEV récurrente symptomatique + saignement majeur (avantage clinique net)	4 (1,2 %)	7 (4,2 %)
Embolie pulmonaire mortelle ou non	1 (0,3 %)	1 (0,6 %)

Ensemble d'analyse intégral, soit tous les enfants ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire

Tableau 32 – Résultats relatifs à l’innocuité à la fin de la période de traitement principale

Événement	Rivaroxaban (N = 329*)	Groupe de comparaison (N = 162*)
Événement composite : saignement majeur + saignement non majeur cliniquement pertinent (principal critère d’évaluation de l’innocuité)	10 (3 %)	3 (1,9 %)
Saignement majeur	0 (0 %)	2 (1,2 %)
Tout saignement apparu au cours du traitement	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*L’ensemble d’analyse de l’innocuité comprenait tous les enfants répartis au hasard ayant reçu au moins 1 dose du médicament à l’étude

Chez les enfants présentant une TEV, le profil d’efficacité et d’innocuité du rivaroxaban a été semblable à celui observé chez les adultes présentant une TVP/EP, mais on a observé des cas de saignement chez une plus forte proportion des enfants présentant une TEV que des adultes présentant une TVP/EP.

Prévention de l’AVC et de l’embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire

Tableau 33 – Résumé de l’essai clinique de phase III ROCKET AF sur la fibrillation auriculaire

Étude	Méthodologie de l’étude	Schéma thérapeutique	Populations
ROCKET AF	Étude prospective, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, en groupes parallèles et à double placebo	Rivaroxaban 20 mg 1 f.p.j. (15 mg 1 f.p.j. pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée [CrCl : 30 à 49 mL/min]) Warfarine dose ajustée pour obtenir un RIN de 2,5 (intervalle : 2 à 3)	Répartition aléatoire 14 264 (rivaroxaban : 7 131; warfarine : 7 133) Population évaluable pour l’innocuité 14 236 (rivaroxaban : 7 111; warfarine : 7 125) Selon le protocole 14 054 (rivaroxaban : 7 008; warfarine : 7 046)

Répartition aléatoire = population en intention de traiter composée de tous les patients répartis au hasard une seule fois.

Population évaluable pour l’innocuité = les patients ayant reçu au moins 1 dose du médicament à l’étude
Selon le protocole = ensemble de la population en intention de traiter, sauf les sujets chez qui on a observé des déviations majeures prédéfinies par rapport au protocole avant l’inscription à l’essai ou au cours de l’essai.

f.p.j. = fois par jour

Les données sur l’efficacité du rivaroxaban proviennent de l’essai ROCKET AF, une étude clinique pivot multicentrique, prospective, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et en groupes parallèles ayant comparé, l’efficacité et de l’innocuité, la prise de rivaroxaban par voie orale une fois par jour à la prise d’une dose ajustée de warfarine chez des patients présentant une fibrillation auriculaire et

exposés à un AVC ou à une embolie systémique. En plus de présenter une fibrillation auriculaire, les patients avaient des antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique, ou n'avaient jamais subi d'AVC mais présentaient au moins 2 des facteurs de risque suivants :

- insuffisance cardiaque clinique ou fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 %;
- hypertension;
- âge ≥ 75 ans;
- diabète.

Les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et les patients présentant une maladie cardiaque rhumatismale hémodynamiquement significative, surtout une sténose mitrale, ont été exclus de l'étude ROCKET AF et n'ont donc pas été évalués. Les résultats de cet essai ne s'appliquent pas à ces patients, qu'ils présentent une fibrillation auriculaire ou non (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire, Patients atteints d'aladie valvulaire](#)).

Le principal objectif de cette étude était de démontrer la non-infériorité du rivaroxaban, un inhibiteur direct du facteur Xa, par rapport à la warfarine pour la réduction de la fréquence des événements du critère composite d'AVC et d'embolie systémique. Si la non-infériorité était démontrée, un processus par étapes prédéfini et comportant plusieurs tests était entrepris pour déterminer si le rivaroxaban était supérieur à la warfarine en ce qui concerne les critères d'évaluation principal et secondaires.

Le [tableau 34](#) et le [tableau 35](#) présentent un résumé de la méthodologie de l'étude, du schéma thérapeutique et des populations de patients. Au total, 14 264 patients ont été répartis au hasard. La moyenne d'âge des sujets était de 71 ans (intervalle : 25 à 97 ans) et le score CHADS2 moyen était de 3,5. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir une dose de rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour (15mg si une insuffisance rénale modérée était décelée au moment de la sélection) ou une dose ajustée de warfarine afin d'obtenir un RIN de 2 à 3. Au cours de l'essai ROCKET AF, la durée moyenne du traitement par une dose fixe de rivaroxaban sans surveillance systématique de la coagulation a été de 572 jours.

Les patients étudiés dans le cadre de l'essai ROCKET AF présentaient des comorbidités importantes (p. ex. prévention secondaire chez 55 % de la population [antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique]) (voir le [tableau 34](#)). Chez les patients répartis au hasard pour recevoir la warfarine, le temps passé dans l'intervalle thérapeutique de 2 à 3 a été en moyenne de 55 % (64 % chez les patients nord-américains).

Tableau 34 – Maladies concomitantes et caractéristiques des patients de l'essai ROCKET AF – Population en intention de traiter

Insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 %	62 %
Hypertension	91 %
Âge ≥ 75 ans	44 %
Sexe féminin	40 %
Diabète	40 %
Antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique	55 %
AVC ^a	34 %
AIT ^a	22 %
Embolie systémique ^a	4 %
Maladie valvulaire (ne répondant pas aux critères d'exclusion) ^b	14 %

Tableau 34 – Maladies concomitantes et caractéristiques des patients de l’essai ROCKET AF – Population en intention de traiter

Score CHADS2 moyen	3,5
Prise antérieure d’un AVK	62 %
Antécédents d’infarctus du myocarde	17 %

- a. Le total des pourcentages est supérieur à 55 % parce qu’il y avait eu plus d’un événement chez certaines personnes.
- b. Les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et les patients présentant une maladie cardiaque rhumatismale hémodynamiquement significative, surtout une sténose mitrale, ont été exclus de l’essai ROCKETAF. Les patients présentant d’autres maladies valvulaires, notamment une sténose aortique et une régurgitation aortique ou mitrale, ne satisfaisaient pas aux critères d’exclusion.
- Population en intention de traiter = 14 264 patients

Au départ, 36,5 % des patients recevaient un traitement prolongé par l’acide acétylsalicylique (AAS), 2,4 % prenaient un anticoagulant autre qu’un AVK, 8,7 % prenaient un antiarythmique de classe III, 54,5 % prenaient un inhibiteur de l’enzyme de conversion de l’angiotensine (ECA), 22,7 % prenaient un inhibiteur des récepteurs de l’angiotensine, 60 % prenaient un diurétique, 24 % prenaient un antidiabétique oral et 65,5 % prenaient un bêtabloquant.

L’essai ROCKET AF a démontré que, chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire, le rivaroxaban n’était pas inférieur à la warfarine pour ce qui est du principal critère d’évaluation de l’efficacité composite qui comprenait la prévention de l’AVC et de l’embolie systémique dans la population évaluable selon le protocole, selon l’analyse sous traitement (rivaroxaban : 1,71 %/année; warfarine : 2,16 %/année; RRI : 0,79; IC à 95 % : 0,66 à 0,96; p <0,001). Comme le rivaroxaban s’était révélé non inférieur, on a aussi, conformément à l’analyse prédéfinie, déterminé s’il était supérieur pour ce qui concerne les critères d’évaluation principal et secondaires. Le rivaroxaban s’est révélé supérieur à la warfarine pour la prévention de l’AVC et de l’embolie systémique chez les patients chez qui l’innocuité pouvait être évaluée, selon l’analyse sous traitement (RRI : 0,79; IC à 95 % : 0,65 à 0,95; p = 0,015 (voir le [tableau 35](#) et la [figure 7](#) ci-dessous).

Tableau 35 – Délai avant la survenue de tout premier AVC ou d’une première embolie systémique pendant le traitement (jusqu’à 2 jours après la dernière dose) au cours de l’essai ROCKET AF – Population évaluable pour l’innocuité

Paramètre	Rivaroxaban (N = 7 061)		Warfarine (N = 7 082)		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n	%/année	n	%/année	RRI (IC à 95 %)	Valeur p pour la supériorité
Ensemble des AVC et embolie systémique (principal critère d’évaluation de l’efficacité)	189	1,70	243	2,15	0,79 (0,65; 0,95)	0,015*
Ensemble des AVC	184	1,65	221	1,96	0,85 (0,70; 1,03)	0,092
AVC hémorragique	29	0,26	50	0,44	0,59 (0,37; 0,93)	0,024*
AVC ischémique	149	1,34	161	1,42	0,94 (0,75; 1,17)	0,581
Type d’AVC inconnu	7	0,06	11	0,10	0,65 (0,25; 1,67)	0,366

Paramètre	Rivaroxaban (N = 7 061)		Warfarine (N = 7 082)		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n	%/ année	n	%/ année	RRI (IC à 95 %)	Valeur p pour la supériorité
Embolie systémique	5	0,04	22	0,19	0,23 (0,09; 0,61)	0,003*
Autres critères d'évaluation						
Décès toutes causes confondues	208	1,87	250	2,21	0,85 (0,70; 1,02)	0,073
Décès d'origine vasculaire	170	1,53	193	1,71	0,89 (0,73; 1,10)	0,289
Infarctus du myocarde	101	0,91	126	1,12	0,81 (0,63; 1,06)	0,121

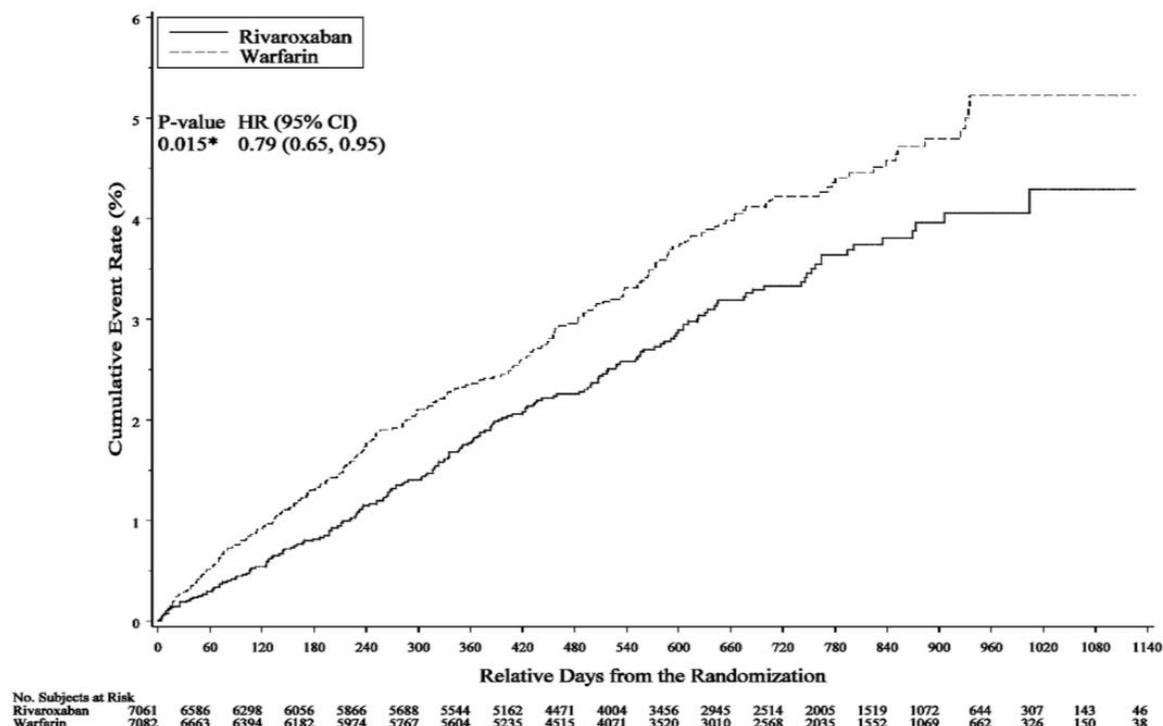
Analyse sous traitement dans la population évaluable pour l'innocuité = événements (selon la décision du comité des critères cliniques) survenus pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose). RRI (IC à 95 %) et valeur p selon le modèle des risques proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

Valeur p (bilatérale) du rapport des risques instantanés pour la supériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine

* Statistiquement significatif

L'analyse de supériorité primaire prédéfinie a porté sur l'ensemble des données obtenues sous traitement dans la population évaluable pour l'innocuité, une analyse en intention de traiter (ITT) a aussi été effectuée. Cette analyse a révélé que l'événement constituant le principal critère d'évaluation était survenu chez 269 patients traités par le rivaroxaban (2,1 % par année) et 306 patients traités par la warfarine (2,4 % par année) (RRI de 0,88; IC à 95 % : 0,74 à 1,03; $p < 0,001$ pour la non-infériorité; $p = 0,12$ pour la supériorité).

Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier du délai avant la survenue de tout premier AVC ou première embolie systémique au cours de l'essai ROCKET AF (population évaluable pour l'innocuité, analyse sous traitement) (comprend les doses de 5 mg et 20 mg de rivaroxaban)



L'analyse du principal critère d'évaluation de l'innocuité révèle que, pour ce qui est de l'événement composite comprenant les saignements majeurs et les saignements non majeurs cliniquement pertinents, la fréquence a été semblable avec le rivaroxaban et avec la warfarine (voir le [tableau 36](#) ci-dessous).

Tableau 36 – Délai avant la survenue du premier saignement pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Population évaluable pour l'innocuité

Paramètre	Rivaroxaban (N = 7 111)		Warfarine (N = 7 125)		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n	%/année	N	%/année	RRI (IC à 95 %)	Valeur p
Saignement majeur et saignement non majeur cliniquement pertinent (principal critère d'évaluation de l'innocuité)	1 475	14,91	1 449	14,52	1,03 (0,96; 1,11)	0,442
Saignement majeur	395	3,60	386	3,45	1,04 (0,90; 1,20)	0,576
Chute du taux d'hémoglobine (2 g/dL)	305	2,77	254	2,26	1,22 (1,03; 1,44)	0,019*
Transfusion (> 2 unités)	183	1,65	149	1,32	1,25 (1,01; 1,55)	0,044*
Saignement d'un organe vital	91	0,82	133	1,18	0,69 (0,53; 0,91)	0,007*

Tableau 36 – Délai avant la survenue du premier saignement pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Population évaluable pour l'innocuité

Paramètre	Rivaroxaban (N = 7 111)		Warfarine (N = 7 125)		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n	%/année	N	%/année	RRI (IC à 95 %)	Valeur p
Saignement intracrânien	55	0,49	84	0,74	0,67 (0,47; 0,94)	0,019*
Saignement mortel	27	0,24	55	0,48	0,50 (0,31; 0,79)	0,003*
Saignement non majeur cliniquement pertinent	1 18 5	11,80	1 15 1	11,37	1,04 (0,96; 1,13)	0,345

Toutes les analyses sont fondées sur le délai de survenue du premier événement de saignement.

Chute du taux d'hémoglobine = chute d'au moins 2 g/dL.

Transfusion = au moins 2 unités de globules rouges concentrés ou de sang entier.

Saignement d'un organe vital selon le comité des critères cliniques : intracrânien, intrarachidien, intra-oculaire, péricardique, intra-articulaire, intramusculaire avec syndrome des loges, rétropéritonéal.

RRI (IC à 95 %) et valeur p selon le modèle des risques proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

Valeur p (bilatérale) du rapport des risques instantanés pour la supériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine

* Statistiquement significatif

L'incidence des augmentations des résultats des tests de la fonction hépatique a été faible et semblable dans les deux groupes (voir le [tableau 37](#)).

Tableau 37 – Incidence des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique prédéfinis au cours de l'essai ROCKET AF – Population évaluable pour l'innocuité

Paramètre	Rivaroxaban (N = 7 111)		Warfarine (N = 7 125)		Rivaroxaban p/r à la warfarine
	n/J	%	n/J	%	RRI (IC à 95 %)
ALT > 3 x LSN	203/6 979	2,91	203/7 008	2,90	1,01 (0,83; 1,23)
ALT > 3 x LSN et BT > 2 x LSN	31/6 980	0,44	33/7 012	0,47	0,95 (0,58; 1,55)

LSN = limite supérieure de la normale; n = nombre de patients chez qui un événement est survenu; N = nombre de patients de la population évaluable pour l'innocuité; J = nombre de patients pour lesquels les résultats de toutes les épreuves de laboratoire n'étaient pas manquants; BT = bilirubine totale.

Rapport des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) : analyse du délai avant la survenue de l'événement au moyen d'un modèle de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

Le [tableau 38](#) et le [tableau 39](#) présentent les taux d'événements pour les critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité stratifiés selon le groupe d'âge. Le [tableau 40](#) et le [tableau 41](#) présentent les taux d'événements pour les critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité stratifiés selon la fonction rénale.

Tableau 38 – Taux d'événements pour les critères d'évaluation de l'efficacité en fonction du groupe d'âge au cours de l'essai ROCKET AF et apparus au cours du traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose) – Population évaluable pour l'innocuité

	Rivaroxaban		Warfarine		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n/J	Taux d'événement (%/année)	n/J	Taux d'événement (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur p
Ensemble des AVC et embolie systémique (principal critère d'évaluation de l'efficacité)						
Tous les patients	189/7 061	1,70	243/7 082	2,15	0,79 (0,65; 0,95)	0,015*
< 65 ans	43/1 642	1,59	42/1 636	1,53	1,04 (0,68; 1,58)	-
65 à 75 ans	77/2 767	1,74	98/2 768	2,18	0,79 (0,59; 1,07)	-
> 75 ans	69/2 652	1,73	103/2 678	2,54	0,68 (0,50; 0,92)	-
> 80 ans	40/1 305	2,17	46/1 281	2,39	0,91 (0,60; 1,40)	-
≥ 85 ans	7/321	1,75	9/328	1,91	0,92 (0,34; 2,47)	-
Ensemble des AVC						
Tous les patients	184/7 061	1,65	221/7 082	1,96	0,85 (0,70; 1,03)	0,092
< 65 ans	42/1 642	1,55	36/1 636	1,31	1,18 (0,76; 1,84)	-
65 à 75 ans	75/2 767	1,69	90/2 768	2,00	0,84 (0,62; 1,14)	-
> 75 ans	67/2 652	1,68	95/2 678	2,34	0,72 (0,52; 0,98)	-
> 80 ans	38/1 305	2,06	42/1 281	2,18	0,95 (0,61; 1,48)	-
AVC ischémique						
Tous les patients	149/7 061	1,34	161/7 082	1,42	0,94 (0,75; 1,17)	0,581
< 65 ans	30/1 642	1,11	23/1 636	0,84	1,32 (0,77; 2,28)	-
65 à 75 ans	68/2 767	1,53	66/2 768	1,47	1,04 (0,74; 1,46)	-
> 75 ans	51/2 652	1,28	72/2 678	1,77	0,72 (0,50; 1,03)	-
> 80 ans	26/1 305	1,41	33/1 281	1,71	0,83 (0,50; 1,39)	-
AVC hémorragique						
Tous les patients	29/7 061	0,26	50/7 082	0,44	0,59 (0,37; 0,93)	0,024*
< 65 ans	9/1 642	0,33	12/1 636	0,44	0,76 (0,32; 1,80)	-
65 à 75 ans	4/2 767	0,09	19/2 768	0,42	0,21 (0,07; 0,62)	-
> 75 ans	16/2 652	0,40	19/2 678	0,47	0,86 (0,44; 1,67)	-
> 80 ans	12/1 305	0,65	9/1 281	0,47	1,40 (0,59; 3,31)	-
Décès d'origine vasculaire						
Tous les patients	170/7 061	1,53	193/7 082	1,71	0,89 (0,73; 1,10)	0,289
< 65 ans	35/1 642	1,29	44/1 636	1,60	0,81 (0,52; 1,26)	-
65 à 75 ans	66/2 767	1,49	70/2 768	1,56	0,95 (0,68; 1,33)	-
> 75 ans	69/2 652	1,73	79/2 678	1,94	0,89 (0,64; 1,23)	-
> 80 ans	34/1 305	1,84	35/1 281	1,81	1,01 (0,63; 1,62)	-
≥ 85 ans	15/321	3,75	12/328	2,54	1,44 (0,67; 3,08)	-

Analyse sous traitement dans la population évaluable pour l'innocuité = événements (selon la décision du comité des critères cliniques) survenus pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose).

n = nombre de patients chez qui un événement est survenu; J = nombre de patients dans chaque sous-groupe.

RRI (IC de 95 %) et valeur p selon le modèle des risques proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

Valeur p (bilatérale) du rapport des risques instantanés pour la supériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine

* Statistiquement significatif

Tableau 39 – Taux d'événements pour les critères d'évaluation des saignements en fonction du groupe d'âge au cours de l'essai ROCKET AF et apparus au cours du traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose) – Population évaluable pour l'innocuité

	Rivaroxaban		Warfarine		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n/J	Taux d'événement (%/année)	n/J	Taux d'événement (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur p
Saignement majeur et saignement non majeur cliniquement pertinent (principal critère d'évaluation de l'innocuité)						
Tous les patients	1 475/7 111	14,91	1 449/7 125	14,52	1,03 (0,96; 1,11)	0,442
< 65 ans	241/1 646	9,73	260/1 642	10,41	0,93 (0,78; 1,11)	-
65 à 75 ans	541/2 777	13,59	556/2 781	13,95	0,98 (0,87; 1,10)	-
> 75 ans	693/2 688	20,18	633/2 702	18,09	1,12 (1,00; 1,25)	-
> 80 ans	362/1 320	22,79	313/1 298	18,84	1,20 (1,04; 1,40)	-
≥ 85 ans	89/326	25,46	90/335	22,29	1,13 (0,84; 1,52)	-
Saignement majeur						
Tous les patients	395/7 111	3,60	386/7 125	3,45	1,04 (0,90; 1,20)	0,576
< 65 ans	59/1 646	2,21	59/1 642	2,16	1,02 (0,71; 1,46)	-
65 à 75 ans	133/2 777	3,04	148/2 781	3,34	0,91 (0,72; 1,15)	-
> 75 ans	203/2 688	5,16	179/2 702	4,47	1,15 (0,94; 1,41)	-
> 80 ans	118/1 320	6,50	86/1 298	4,50	1,44 (1,09; 1,90)	-
≥ 85 ans	28/326	7,05	32/335	6,91	1,01 (0,61; 1,67)	-
Saignement intracrânien						
Tous les patients	55/7 111	0,49	84/7 125	0,74	0,67 (0,47; 0,93)	0,019*
< 65 ans	13/1 646	0,48	17/1 642	0,62	0,78 (0,38; 1,60)	-
65 à 75 ans	13/2 777	0,29	34/2 781	0,75	0,39 (0,20; 0,73)	-
> 75 ans	29/2 688	0,72	33/2 702	0,81	0,89 (0,54; 1,47)	-
> 80 ans	22/1 320	1,18	15/1 298	0,77	1,54 (0,80; 2,96)	-
Saignement mortel						
Tous les patients	27/7 111	0,24	55/7 125	0,48	0,50 (0,31; 0,79)	0,003*
< 65 ans	7/1 646	0,26	11/1 642	0,40	0,65 (0,25; 1,66)	-
65 à 75 ans	7/2 777	0,16	19/2 781	0,42	0,37 (0,16; 0,89)	-
> 75 ans	13/2 688	0,32	25/2 702	0,61	0,53 (0,27; 1,03)	-
> 80 ans	10/1 320	0,54	12/1 298	0,62	0,87 (0,38; 2,02)	-

Tableau 39 – Taux d'événements pour les critères d'évaluation des saignements en fonction du groupe d'âge au cours de l'essai ROCKET AF et apparus au cours du traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose) – Population évaluable pour l'innocuité

	Rivaroxaban		Warfarine		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n/J	Taux d'événement (%/année)	n/J	Taux d'événement (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur p
Saignement non majeur cliniquement significatif						
Tous les patients	1 185/7 111	11,80	1 151/7 125	11,37	1,04 (0,96; 1,13)	0,345
< 65 ans	191/1 646	7,62	210/1 642	8,32	0,91 (0,75; 1,11)	-
65 à 75 ans	444/2 777	11	445/2 781	11,02	1,00 (0,88; 1,14)	-
> 75 ans	550/2 688	15,74	496/2 702	13,93	1,13 (1,00; 1,28)	-
> 80 ans	276/1 320	17,06	249/1 298	14,74	1,15 (0,97; 1,37)	-

Analyse sous traitement dans la population évaluable pour l'innocuité = événements (selon la décision du comité des critères cliniques) survenus pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose). n = nombre de patients chez qui un événement est survenu; J = nombre de patients dans chaque sous-groupe.

RRI (IC à 95 %) et valeur p selon le modèle des risques proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

Valeur p (bilatérale) du rapport des risques instantanés pour la supériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine

* Statistiquement significatif

Tableau 40 – Taux d'événements pour les critères d'évaluation de l'efficacité stratifié en fonction de la fonction rénale au début de l'étude ROCKET AF et apparus au cours du traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose) – Population évaluable pour l'innocuité

	Rivaroxaban		Warfarine		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n/J ^a	Taux d'événement (%/année)	n/J ^a	Taux d'événement (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur p
Ensemble des AVC et embolie systémique (principal critère d'évaluation de l'efficacité)						
Tous les patients	189/7 061	1,70	243/7 082	2,15	0,79 (0,65; 0,95)	0,015*
30 à 49 mL/min	50/1 481	2,36	60/1 452	2,80	0,84 (0,58; 1,22)	-
50 à 80 mL/min	91/3 290	1,74	128/3 396	2,39	0,73 (0,56; 0,96)	-
> 80 mL/min	47/2 278	1,25	54/2 221	1,43	0,87 (0,59; 1,28)	-
Ensemble des AVC						
Tous les patients	184/7 061	1,65	221/7 082	1,96	0,85 (0,70; 1,03)	0,092
30 à 49 mL/min	49/1 481	2,31	52/1 452	2,42	0,95 (0,64; 1,40)	-

Tableau 40 – Taux d'événements pour les critères d'évaluation de l'efficacité stratifié en fonction de la fonction rénale au début de l'étude ROCKET AF et apparus au cours du traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose) – Population évaluable pour l'innocuité

	Rivaroxaban		Warfarine		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n/J ^a	Taux d'événement (%/année)	n/J ^a	Taux d'événement (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur p
50 à 80 mL/min	88/3 290	1,68	120/3 396	2,24	0,75 (0,57; 0,99)	-
> 80 mL/min	46/2 278	1,22	48/2 221	1,27	0,95 (0,64; 1,43)	-
AVC ischémique						
Tous les patients	149/7 061	1,34	161/7 082	1,42	0,94 (0,75; 1,17)	0,581
30 à 49 mL/min	43/1 481	2,03	39/1 452	1,82	1,11 (0,72; 1,72)	-
50 à 80 mL/min	69/3 290	1,32	89/3 396	1,66	0,80 (0,58; 1,09)	-
> 80 mL/min	36/2 278	0,95	32/2 221	0,85	1,12 (0,70; 1,80)	-
AVC hémorragique						
Tous les patients	29/7 061	0,26	50/7 082	0,44	0,59 (0,37; 0,93)	0,024*
30 à 49 mL/min	6/1 481	0,28	11/1 452	0,51	0,55 (0,20; 1,48)	-
50 à 80 mL/min	15/3 290	0,29	25/3 396	0,47	0,62 (0,33; 1,17)	-
> 80 mL/min	8/2 278	0,21	14/2 221	0,37	0,57 (0,24; 1,35)	-
Décès d'origine vasculaire						
Tous les patients	170/7 061	1,53	193/7 082	1,71	0,89 (0,73; 1,10)	0,289
30 à 49 mL/min	55/1 481	2,59	54/1 452	2,52	1,02 (0,70; 1,49)	-
50 à 80 mL/min	75/3 290	1,43	91/3 396	1,69	0,85 (0,62; 1,15)	-
> 80 mL/min	40/2 278	1,06	47/2 221	1,24	0,85 (0,56; 1,29)	-

Analyse sous traitement dans la population évaluable pour l'innocuité = événements (selon la décision du comité des critères cliniques) survenus pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose).

n = nombre de patients chez qui un événement est survenu; J = nombre de patients dans chaque sous-groupe.

^a = les patients dont la Clcr était inférieure à 30 mL/min ou pour qui on n'avait pas la Clcr initiale ne sont pas compris dans les chiffres correspondant aux sous-groupes de Clcr (30 à 49 mL/min, 50 à 80 mL/min et > 80 mL/min), mais sont compris dans les chiffres sur tous les patients. Les patients sont, toutefois, inclus dans les lignes « Tous les patients ».

RRI (IC de 95 %) et valeur p selon le modèle des risques proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

Valeur p (bilatérale) du rapport des risques instantanés pour la supériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine

* Statistiquement significatif

Tableau 41 – Taux d'événements pour les critères d'évaluation des saignements stratifié en fonction de la fonction rénale au début de l'essai ROCKET AF et apparus au cours du traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose) – Population évaluable pour l'innocuité

	Rivaroxaban		Warfarine		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n/J ^a	Taux d'événement (%/année)	n/J ^a	Taux d'événement (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur p
Saignement majeur et saignement non majeur cliniquement pertinent (principal critère d'évaluation de l'innocuité)						
Tous les patients	1 475/ 7 111	14,91	1 449/7 125	14,52	1,03 (0,96; 1,11)	0,442
30 à 49 mL/min	336/ 1 498	17,87	341/1 4 72	18,28	0,98 (0,84; 1,14)	-
50 à 80 mL/min	725/ 3 313	15,74	719/3 4 10	15,30	1,04 (0,93; 1,15)	-
> 80 mL/min	412/ 2 288	12,15	388/2 2 30	11,42	1,06 (0,92; 1,21)	-
Saignement majeur						
Tous les patients	395/ 7 111	3,60	386/7 1 25	3,45	1,04 (0,90; 1,20)	0,576
30 à 49 mL/min	99/1 498	4,72	100/1 4 72	4,72	1,00 (0,76; 1,32)	-
50 à 80 mL/min	183/ 3 313	3,54	197/3 4 10	3,72	0,95 (0,78; 1,17)	-
> 80 mL/min	112/ 2 288	3,02	89/2 23 0	2,38	1,26 (0,95; 1,67)	-
Saignement intracrânien						
Tous les patients	55/7 111	0,49	84/7 12 5	0,74	0,67 (0,47; 0,93)	0,019*
30 à 49 mL/min	15/1 498	0,70	19/ 1 472	0,88	0,80 (0,41; 1,57)	-
50 à 80 mL/min	27/3 313	0,51	43/ 3 410	0,80	0,64 (0,40; 1,04)	-
> 80 mL/min	13/2 288	0,34	22/ 2 230	0,58	0,59 (0,30; 1,17)	-
Saignement mortel						
Tous les patients	27/7 111	0,24	55/ 7 125	0,48	0,50 (0,31; 0,79)	0,003*
30 à 49 mL/min	6/1 498	0,28	16/ 1 472	0,74	0,38 (0,15; 0,97)	-
50 à 80 mL/min	14/3 313	0,27	24/ 3 410	0,45	0,60 (0,31; 1,16)	-

Tableau 41 – Taux d'événements pour les critères d'évaluation des saignements stratifié en fonction de la fonction rénale au début de l'essai ROCKET AF et apparus au cours du traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose) – Population évaluable pour l'innocuité

	Rivaroxaban		Warfarine		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n/J ^a	Taux d'événement (%/année)	n/J ^a	Taux d'événement (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur p
> 80 mL/min	7/2 288	0,19	15/2 230	0,40	0,46 (0,19; 1,14)	-
Saignement non majeur cliniquement significatif						
Tous les patients	1 185/7 111	11,80	1 151/7 125	11,37	1,04 (0,96; 1,13)	0,345
30 à 49 mL/min	261/1 498	13,67	259/1 472	13,61	1,01 (0,85; 1,19)	-
50 à 80 mL/min	596/3 313	12,77	570/3 410	11,94	1,08 (0,96; 1,21)	-
> 80 mL/min	327/2 288	9,48	321/2 230	9,36	1,01 (0,86; 1,18)	-

Analyse sous traitement dans la population évaluable pour l'innocuité = événements (selon la décision du comité des critères cliniques) survenus pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose). n = nombre de patients chez qui un événement est survenu; J = nombre de patients dans chaque sous-groupe.

^a = les patients dont la Clcr était inférieure à 30 mL/min ou pour qui on n'avait pas la Clcr initiale ne sont pas compris dans les chiffres correspondant aux sous-groupes de Clcr (30 à 49 mL/min, 50 à 80 mL/min et > 80 mL/min), mais sont compris dans les chiffres sur tous les patients. Les patients sont, toutefois, inclus dans les lignes « Tous les patients ».

RRI (IC de 95 %) et valeur p selon le modèle des risques proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

Valeur p (bilatérale) du rapport des risques instantanés pour la supériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine

* Statistiquement significatif

ÉTUDE DE PHASE IV

L'étude de phase IV XANTUS a été menée pour évaluer les effets du rivaroxaban en situation réelle (pratique clinique).

Étude XANTUS

En plus de l'étude de phase III ROCKET AF, on a mené l'étude XANTUS, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle, à un seul groupe, post-autorisation et avec décision centrale concernant les critères d'évaluation, soit les événements thromboemboliques et les saignements majeurs. 6 704 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ont été inclus pour étudier la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique hors système nerveux central (SNC) en situation réelle. Le score CHADS2 moyen de la population était de 1,9. L'incidence des saignements majeurs était de 2,1 par 100 années-patients. L'incidence des hémorragies mortelles était de 0,2 par 100 années-patients et l'incidence des hémorragies intracrâniennes étaient de 0,4 par 100 années-

patients L'incidence des AVC et des embolies systémiques hors SNC étaient de 0,8 par 100 années-patients. Ces résultats correspondent au profil d'innocuité établi du rivaroxaban dans cette population.

Prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les adultes atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou prévention des événements athérombotiques chez les patients présentant une MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM

L'étude COMPASS avait pour objet de démontrer l'efficacité et l'innocuité de rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS ou de la monothérapie par rivaroxaban à 5 mg 2 f.p.j. pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC), de l'infarctus du myocarde (IM) ou du décès d'origine cardiovasculaire (CV) chez les patients présentant une maladie athéroscléreuse stable. Au cours de cette étude pivot de phase III à double insu, 27 395 sujets uniques ont reçu le traitement antithrombotique à l'étude après la répartition aléatoire : 18 278 sujets ont été répartis au hasard entre deux groupes dans un rapport de 1:1 pour recevoir rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. ou 100 mg d'AAS 1 f.p.j. seul (dans un troisième groupe composé de 9 117 sujets, on a administré une monothérapie par rivaroxaban à 5 mg 2 f.p.j., mais il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre ce groupe et le groupe recevant 100 mg d'AAS 1 f.p.j. pour ce qui est de la réduction du risque d'AVC, d'IM ou de décès d'origine CV).

Les patients qui présentaient une coronaropathie, une MAP ou une coronaropathie et une MAP avérées étaient admissibles. Les patients atteints de MAP qui avaient moins de 65 ans devaient aussi présenter une athérosclérose dans au moins deux lits vasculaires ou présenter au moins deux autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme actuel, diabète sucré, taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 mL par minute, insuffisance cardiaque ou AVC ischémique non lacunaire un mois ou plus auparavant). Certains patients ont été exclus, dont ceux qui devaient recevoir une bithérapie antiplaquettaire, un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire autre que l'AAS ou un traitement par un anticoagulant oral, ainsi que les patients qui avaient présenté un AVC ischémique non lacunaire moins d'un mois auparavant, qui avaient des antécédents quelconques d'AVC hémorragique ou lacunaire ou dont le TFGe était inférieur à 15 mL/min.

On a mis prématurément fin à l'étude COMPASS en raison de la supériorité de rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. après une durée moyenne d'exposition au médicament à l'étude de 668 jours (22 mois, soit 1,83 an).

La durée moyenne du suivi a été de 23 mois et la durée maximale du suivi, de 3,9 ans. L'âge moyen des sujets était de 68 ans et 21 % des sujets avaient 75 ans et plus. Parmi les patients inscrits, 91 % souffraient de coronaropathie, 27 % souffraient de MAP et 18 % souffraient tant de coronaropathie que de MAP. Parmi les patients atteints de coronaropathie, 69 % avaient des antécédents d'IM, 60 % avaient déjà subi une angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP)/athérectomie/intervention coronarienne percutanée (ICP) et 26 % avaient déjà subi un pontage aortocoronarien. Parmi les patients atteints de MAP, 49 % présentaient une claudication intermittente, 27 % avaient déjà subi un pontage artériel périphérique ou une angioplastie transluminale percutanée périphérique (ATPP), 26 % présentaient une sténose carotidienne asymptomatique de plus de 50 % et 5 % avaient subi une amputation de membre inférieur ou de pied en raison d'une maladie vasculaire artérielle.

Le traitement par rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. a été supérieur au traitement par 100 mg d'AAS 1 f.p.j. pour ce qui est de la réduction de la fréquence de l'événement-cible composite primaire comprenant l'AVC, l'IM ou le décès d'origine CV (rapport des risques [RR] de 0,76; IC de 95 % de 0,66 à 0,86; p = 0,00004). L'avantage a été observé tôt et l'effet thérapeutique s'est maintenu pendant toute la durée du traitement (voir [Tableau 42](#) et [Figure 8](#)). Il y a aussi eu une réduction de la fréquence des événements-cibles composites secondaires (comprenant le décès par cardiopathie ischémique, ou décès d'origine CV, avec IM, AVC ischémique et ischémie aiguë des membres [IAM]), ainsi que de la mortalité toutes causes confondues (voir [Tableau 42](#)). Il y a eu une réduction de la fréquence de l'ischémie aiguë des membres (RR de 0,55; IC de 95 % de 0,32 à 0,92) et du nombre d'amputations (RR de 0,64; IC de 95 % de 0,40 à 1,00). Il y a eu 65 décès de moins avec l'association de rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. par rapport à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. seul (RR de 0,82; IC de 95 % de 0,71 à 0,96; p = 0,01062).

Il y a eu une augmentation significative de la fréquence de l'événement-cible primaire relatif à l'innocuité (hémorragies majeures selon les critères modifiés de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]) chez les patients recevant rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. par rapport aux patients recevant 100 mg d'AAS (voir [Tableau 8](#)). Toutefois, il n'y a pas eu de différences significatives pour ce qui est des taux d'incidence des hémorragies mortelles, des hémorragies symptomatiques non mortelles d'un organe critique et des hémorragies intracrâniennes. Il y a eu une réduction de la fréquence de l'événement-cible composite relatif à l'avantage clinique net (décès d'origine CV, IM, AVC, hémorragies mortelles ou symptomatiques d'un organe critique) (voir [Tableau 42](#)). Les résultats obtenus chez les patients atteints de coronaropathie, avec ou sans MAP, ou présentant une MAP symptomatique et exposés à un risque élevé avéré d'ÉIMM ou d'ÉCCIM ont correspondu aux résultats globaux relatifs à l'efficacité et à l'innocuité (voir [Tableau 43](#)).

Chez les patients (3,8 %) qui avaient des antécédents d'AVC ischémique non lacunaire (temps médian écoulé depuis l'AVC : 5 ans), la réduction de la fréquence de l'AVC, de l'IM et du décès d'origine CV et l'augmentation de la fréquence des hémorragies majeures (RR pour l'avantage clinique net de 0,64; IC de 95 % de 0,4 à 1,0) ont correspondu à celles observées dans l'ensemble de la population (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hémorragie).

Tableau 42 – Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude de phase III COMPASS

Schéma thérapeutique	Ensemble de la population à l'étude		
	Rivaroxaban à 2,5 mg bid en association à 100 mg d'AAS une fois/jour N = 9 152 n (%)	100 mg d'ASA une fois/jour N = 9 126 n (%)	Rapport des risques (IC de 95 %) valeur p ^b
Événement-cible primaire composite relatif à l'efficacité : AVC, IM, décès d'origine CV	379 (4,1 %)	496 (5,4 %)	0,76 (0,66; 0,86) p = 0,00004 ^c
AVC*	83 (0,9 %)	142 (1,6 %)	0,58 (0,44; 0,76) p = 0,00006
IM	178 (1,9 %)	205 (2,2 %)	0,86 (0,70; 1,05) p = 0,14458

Schéma thérapeutique	Ensemble de la population à l'étude		
	Rivaroxaban à 2,5 mg bid en association à 100 mg d'AAS une fois/jour N = 9 152 n (%)	100 mg d'ASA une fois/jour N = 9 126 n (%)	Rapport des risques (IC de 95 %) valeur p ^b
Décès d'origine CV	160 (1,7 %)	203 (2,2 %)	0,78 (0,64; 0,96) p = 0,02053
Événements-cibles secondaires relatifs à l'efficacité : Décès par cardiopathie ischémique, IM, AVC ischémique, ischémie aiguë des membres	329 (3,6 %)	450 (4,9 %)	0,72 (0,63; 0,83) p = 0,00001
Décès par cardiopathie ischémique**	86 (0,9 %)	117 (1,3 %)	0,73 (0,55; 0,96) p = 0,02611
AVC ischémique	64 (0,7 %)	125 (1,4 %)	0,51 (0,38; 0,69) p = 0,00001
Ischémie aiguë des membres***	22 (0,2 %)	40 (0,4 %)	0,55 (0,32; 0,92) p = 0,02093
Décès d'origine CV, IM, AVC ischémique, ischémie aiguë des membres	389 (4,3 %)	516 (5,7 %)	0,74 (0,65; 0,85) p = 0,00001
Mortalité toutes causes confondues	313 (3,4 %)	378 (4,1 %)	0,82 (0,71; 0,96) p = 0,01062
Avantage clinique net : Décès d'origine CV, IM, hémorragies mortelles ou symptomatiques d'un organe critique	431 (4,7 %)	534 (5,9 %)	0,80 (0,70; 0,91) p = 0,00052

- a Population en intention de traiter, analyses primaires
- b Rivaroxaban à 2,5 mg bid et 100 mg d'AAS une fois par jour par rapport à 100 mg d'AAS une fois par jour; valeur p selon le test de Mantel-Haenszel
- c La réduction de la fréquence de l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité était statistiquement supérieure.
- * Dont AVC ischémique, AVC hémorragique et AVC de type incertain ou inconnu
- ** Dont décès attribuable à un IM aigu, mort subite d'origine cardiaque ou décès attribuable à une intervention CV
- *** Ischémie menaçant un membre et entraînant une intervention vasculaire urgente (soit pharmacothérapie, chirurgie/reconstruction artérielle périphérique, angioplastie/endoprothèse périphérique ou amputation)
- bid : deux fois par jour; IC : intervalle de confiance; AVC : accident vasculaire cérébral; IM : infarctus du

myocarde; CV : cardiovasculaire

Tableau 43 – Résultats d’efficacité et d’innocuité tirés de l’étude COMPASS de phase III – analyse de sous-groupea

Posologie du traitement	Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association avec l’AAS à 100 mg 1 f.p.j. N = 9 152 n (%)	AAS à 100 mg 1 f.p.j. N = 9 126 n (%)	Risque relatif (IC à 95 %) Valeur p ^b
Patients atteints de coronaropathie*	N = 8 313	N = 8 261	
Principal critère d’évaluation de l’efficacité : Critère composite d’AVC, d’IM ou de décès d’origine CV	347 (4,2 %)	460 (5,6 %)	0,74 (0,65; 0,86) p = 0,00003
Principal critère d’évaluation de l’innocuité : Hémorragie majeure selon l’ISTH modifié	263 (3,2 %)	158 (1,9 %)	1,66 (1,37; 2,03) p < 0,00001
Bénéfice clinique net** : AVC, IM, décès d’origine CV, saignement d’organe critique mortel ou symptomatique bleeding	392 (4,7 %)	494 (6,0 %)	0,78 (0,69; 0,90) p = 0,00032
Patients atteints de coronaropathie avec MAP	N = 1 656	N = 1 641	
Principal critère d’évaluation de l’efficacité : Critère composite d’AVC, d’IM ou de décès d’origine CV	94 (5,7 %)	138 (8,4 %)	0,67 (0,52; 0,87) p = 0,00262
Principal critère d’évaluation de l’innocuité : Hémorragie majeure selon l’ISTH modifié	52 (3,1 %)	36 (2,2 %)	1,43 (0,93; 2,19) p = 0,09819
Bénéfice clinique net** : AVC, IM, décès d’origine CV, saignement d’organe critique mortel ou symptomatique	101 (6,1 %)	145 (8,8 %)	0,68 (0,53; 0,88) p = 0,00327
Patients atteints de coronaropathie sans MAP	N = 6 657	N = 6 620	
Principal critère d’évaluation de l’efficacité :	253 (3,8 %)	322 (4,9 %)	0,77 (0,66; 0,91) p = 0,00232

Posologie du traitement	Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association avec l'AAS à 100 mg 1 f.p.j. N = 9 152 n (%)	AAS à 100 mg 1 f.p.j. N = 9 126 n (%)	Risque relatif (IC à 95 %) Valeur p ^b
Critère composite d'AVC, d'IM ou de décès d'origine CV			
Principal critère d'évaluation de l'innocuité : Hémorragie majeure selon l'ISTH modifié	211 (3,2 %)	122 (1,8 %)	1,73 (1,38; 2,16) p = 0,00000
Bénéfice clinique net** : AVC, IM, décès d'origine CV, saignement d'organe critique mortel ou symptomatique	291 (4,4 %)	349 (5,3 %)	0,82 (0,71; 0,96) p = 0,01436
Patients atteints de MAP symptomatique*	N = 2 492	N = 2 504	
Critères principaux d'évaluation de l'efficacité : Critère composite d'AVC, d'IM ou de décès d'origine CV	126 (5,1 %)	174 (6,9 %)	0,72 (0,57; 0,90) p = 0,00466
Principal critère d'évaluation de l'innocuité : Hémorragie majeure selon l'ISTH modifié	77 (3,1 %)	48 (1,9 %)	1,61 (1,12; 2,31) p = 0,00890
Bénéfice clinique net** : AVC, IM, décès d'origine CV, saignement mortel ou symptomatique des organes critiques	140 (5,6 %)	185 (7,4 %)	0,75 (0,60; 0,94) p = 0,01072
MAP sans coronaropathie	N=836	N=863	
Critères principaux d'évaluation de l'efficacité : Critère composite d'AVC, d'IM ou de décès d'origine CV	32 (3,8 %)	36 (4,2 %)	0,89 (0,55; 1,44) p = 0,63869
Principal critère d'évaluation de l'innocuité : Hémorragie majeure selon l'ISTH modifié	25 (3,0 %)	12 (1,4 %)	2,19 (1,10; 4,36) p = 0,02225
Bénéfice clinique net** : AVC, IM, décès d'origine CV, saignement mortel ou	39 (4,7 %)	40 (4,6 %)	0,99 (0,64; 1,54) p = 0,96349

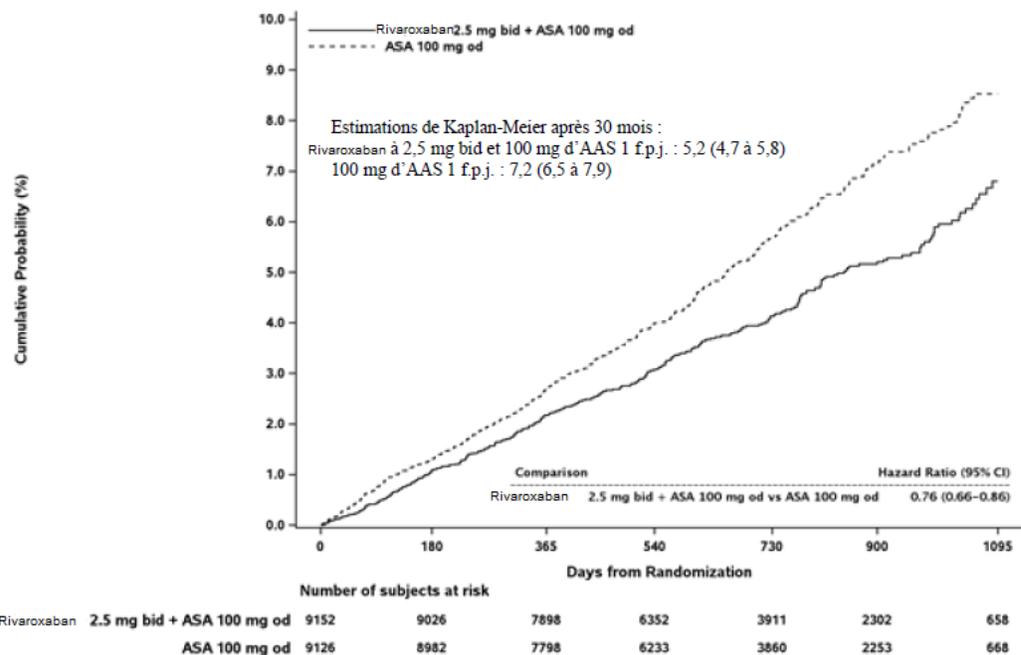
Posologie du traitement	Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association avec l'AAS à 100 mg 1 f.p.j. N = 9 152 n (%)	AAS à 100 mg 1 f.p.j. N = 9 126 n (%)	Risque relatif (IC à 95 %) Valeur p ^b
symptomatique des organes critiques			

^a Population de l'analyse en intention de traiter, analyses primaires.

^b Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. plus AAS à 100 mg une fois par jour p/r à AAS à 100 mg une fois par jour; valeur p selon le test de Mantel-Haenszel.

- * **REMARQUE** : Les sous-populations de patients atteints de MAP et de coronaropathie dans l'essai COMPASS, et donc dans cette analyse se chevauchent partiellement. 65,7 % des patients du sous-groupe MAP ont également reçu un diagnostic de coronaropathie; 19,8 % des patients du sous-groupe de coronaropathie ont également reçu un diagnostic de MAP.
- ** Le bienfait clinique net combine le principal critère d'évaluation composite de l'efficacité de l'étude COMPASS (AVC, IM, décès d'origine CV) et uniquement les composantes les plus graves du critère d'évaluation principal de l'innocuité : saignement menaçant le pronostic vital selon l'ISTH (décès d'origine hémorragique et saignement symptomatique dans un organe ou un site critique). Les saignements dans un site opératoire nécessitant une réintervention ou des saignements menant à une hospitalisation ne font pas partie de l'estimation des bienfaits cliniques.
ISTH modifié = les saignements majeurs selon les critères modifiés de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) sont définis comme des saignements mortels, des saignements symptomatiques dans une région ou un organe critique, des saignements dans un site opératoire nécessitant une réintervention ou des saignements entraînant une hospitalisation.
2 f.p.j. : deux fois par jour; 1 f.p.j. : une fois par jour; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; CV : cardiovasculaire

Figure 8 : Délai de survenue du premier événement-cible primaire relatif à l'efficacité (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, décès d'origine cardiovasculaire) au cours de l'étude COMPASS

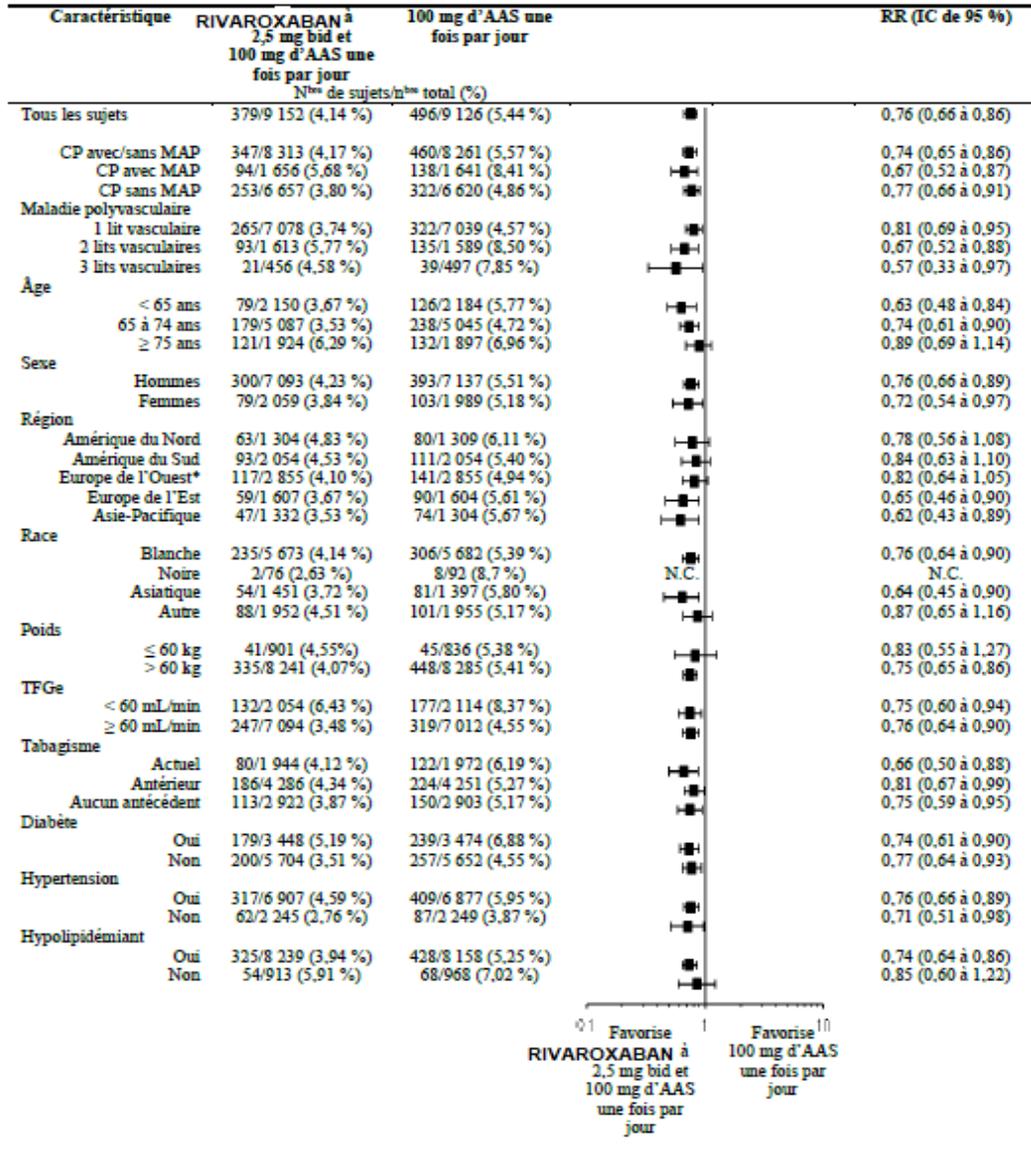


2 f.p.j. : deux fois par jour; 1 f.p.j. : une fois par jour; IC : intervalle de confiance

Analyse de sous-groupes de patients

Le [Tableau 43](#) et le [Tableau 44](#) présentent les taux d'incidence et l'effet du traitement pour l'association de rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. en ce qui concerne les événements cibles primaires relatifs à l'efficacité et à l'innocuité dans les principaux sous-groupes. L'effet du traitement a été semblable et la valeur p pour l'interaction dans les principaux sous-groupes n'a pas été significative.

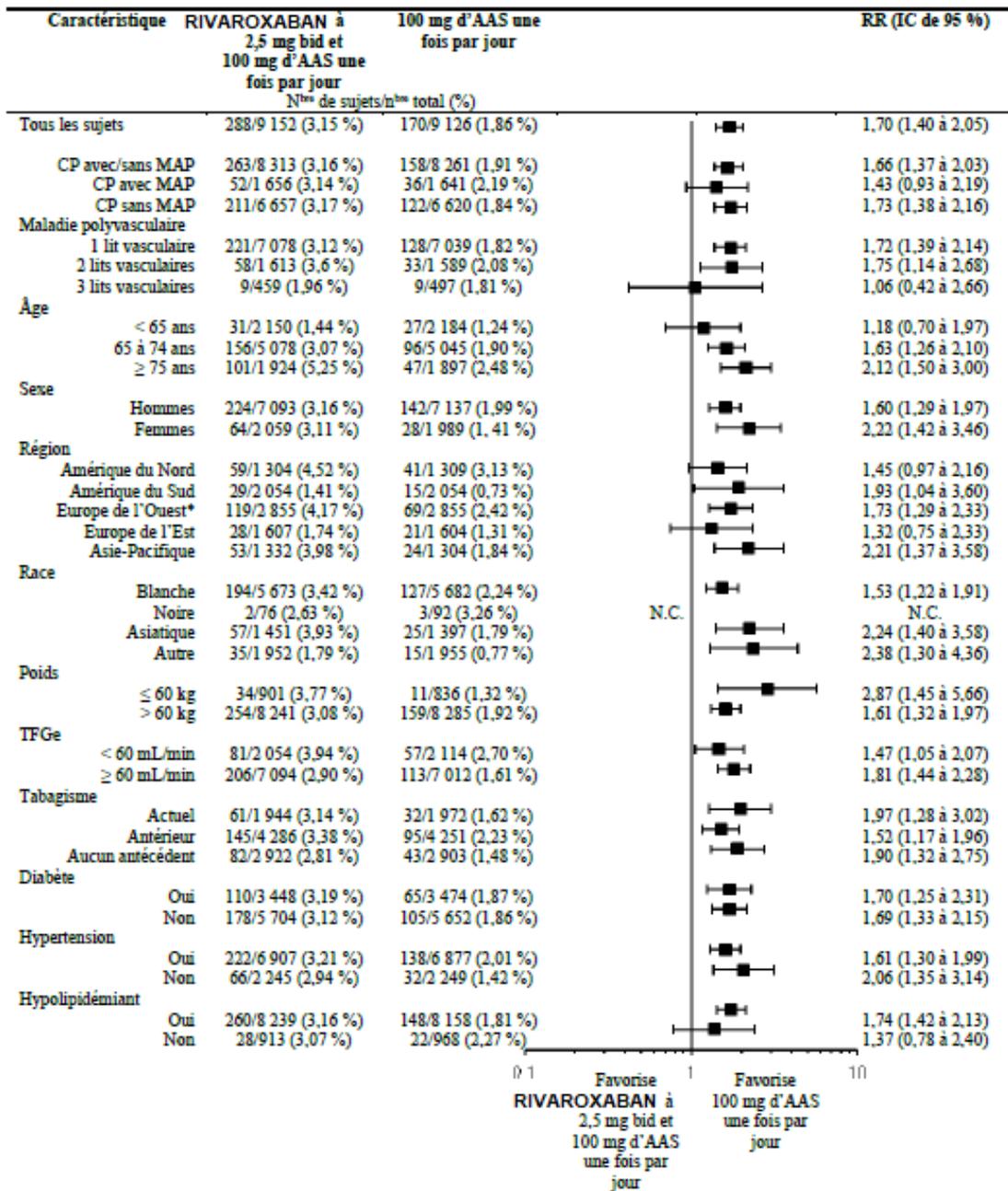
Tableau 44 – Résumé des résultats pour l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité en fonction du sous-groupe de patients au cours de l'étude de phase III COMPASS



Coronaro. : coronaropathie; NC : non calculé, le nombre minimum d'événements n'ayant pas été atteint.

L'Europe de l'Ouest comprend aussi l'Australie, Israël et l'Afrique du Sud.

Tableau 45 – Nombre de patients ayant présenté une hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH en fonction du sous-groupe de patients au cours de l'étude de phase III COMPASS



Coronaro. : coronaropathie; NC : non calculé, le nombre minimum d'événements n'ayant pas été atteint.

L'Europe de l'Ouest comprend aussi l'Australie, Israël et l'Afrique du Sud.

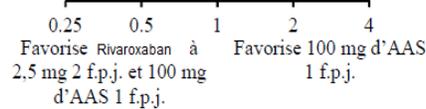
Sous-population de patients atteints de coronaropathie

Le [Tableau 46](#) présente les taux d'incidence et l'effet du traitement pour l'association de rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. en ce qui concerne l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité,

l'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH et l'avantage clinique net dans les sousgroupes ayant des antécédents d'IM de la sous-population de patients atteints de coronaropathie.

Tableau 46 – Événement-cible primaire relatif à l'efficacité, événement-cible primaire relatif à l'innocuité et avantage clinique net chez les sujets de l'étude COMPASS atteints de coronaropathie[§]

Événement-cible	Patients atteints de coronaropathie	Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. N ^{bre} de sujets/n ^{bre} total (%)	100 mg d'AAS 1 f.p.j. N ^{bre} de sujets/n ^{bre} total (%)	RR (IC de 95 %)
Événement-cible composite (AVC, IM ou décès d'origine CV)	Sujets randomisés	347/8 313	460/8 261	0,74 (0,65 à 0,86)
	Antécédents d'IM			
	< 2 ans avant	49/1 218	67/1 205	0,70 (0,48 à 1,01)
	2 à 5 ans avant	71/1 612	91/1 667	0,81 (0,59 à 1,10)
Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	> 5 ans avant	127/2 824	174/2 849	0,72 (0,57 à 0,91)
	Pas d'IM antérieur	100/2 659	128/2 540	0,76 (0,58 à 0,98)
	Sujets randomisés	263/8 313	158/8 261	1,66 (1,37 à 2,03)
	Antécédents d'IM			
Avantage clinique net*	< 2 ans avant	28/1 218	23/1 205	1,16 (0,67 à 2,02)
	2 à 5 ans avant	41/1 612	28/1 667	1,54 (0,95 à 2,49)
	> 5 ans avant	107/2 824	59/2 849	1,83 (1,33 à 2,51)
	Pas d'IM antérieur	87/2 659	48/2 540	1,77 (1,24 à 2,52)
Avantage clinique net*	Sujets randomisés	392/8 313	494/8 261	0,78 (0,69 à 0,90)
	Antécédents d'IM			
	< 2 ans avant	55/1 218	73/1 205	0,72 (0,51 à 1,03)
	2 à 5 ans avant	77/1 612	97/1 667	0,82 (0,61 à 1,11)
Avantage clinique net*	> 5 ans avant	143/2 824	186/2 849	0,76 (0,61 à 0,95)
	Pas d'IM antérieur	117/2 659	138/2 540	0,82 (0,64 à 1,05)



[§] **REMARQUE :** Il y a un chevauchement partiel entre les sous-populations de sujets de l'étude COMPASS, et donc de la présente analyse, atteints de coronaropathie et de MAP : 65,7 % des patients atteints de MAP souffraient aussi de coronaropathie et 19,8 % des patients atteints de coronaropathie souffraient aussi de MAP.

* Avantage clinique net : événement-cible composite comprenant l'AVC, l'IM, le décès d'origine CV, l'hémorragie mortelle ou l'hémorragie non mortelle d'un organe critique.

L'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH est définie comme une hémorragie mortelle, une hémorragie symptomatique d'une région ou d'un organe critique, une hémorragie de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération ou une hémorragie menant à l'hospitalisation.

Analyses avec points de repère

On a effectué plusieurs analyses définies au préalable pour évaluer l'hypothèse de la constance dans le temps des effets du traitement sur divers événements-cibles de l'étude COMPASS. De plus, des analyses avec point de repère (*landmark analyses*) sur l'événement-cible composite (comprenant l'AVC, l'IM et le décès d'origine CV), l'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH, l'avantage clinique net et la mortalité toutes causes confondues ont été effectuées dans le sous-groupe de sujets de l'étude

COMPASS atteints de coronaropathie ([Tableau 47](#)) pour évaluer l'effet du traitement au cours des 1^{re} et 2^e années de traitement et après la 2^e année de traitement. Dans ces analyses, les patients exposés à l'événement-cible dans chacune des fenêtres fixes avec point de repère (landmark windows) étaient les patients qui étaient vivants au début de la fenêtre et qui n'avaient jamais présenté l'événement-cible d'intérêt.

Comme les analyses définies au préalable, ces analyses démontrent que la réduction de l'incidence de l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité, l'avantage clinique net et la réduction de la mortalité toutes causes confondues observés avec l'association de rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. se maintenaient dans le temps, tandis que les données semblent indiquer qu'il y a une réduction de l'effet du traitement sur l'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH après la première année de traitement. Il s'ensuit une amélioration du profil avantages-risques dans le temps.

Tableau 47 – Analyses avec point de repère de la sous-population de sujets de l'étude COMPASS atteints de coronaropathie[§]

Événement-cible	Temps écoulé depuis la randomisation	Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. N ^{bre} de sujets/n ^{bre} total (%)	100 mg d'AAS 1 f.p.j. N ^{bre} de sujets/n ^{bre} total (%)	RR (IC de 95 %)
Événement-cible composite (AVC, IM ou décès d'origine CV)	Globalement	347/8 313	460/8 261	0,74 (0,65 à 0,86)
	< 1 an	175/8 313	220/8 261	0,79 (0,65 à 0,96)
	1 à < 2 ans	114/7 230	170/7 126	0,66 (0,52 à 0,84)
	> 2 ans	58/3 658	70/3 621	0,82 (0,58 à 1,16)
Avantage clinique net*	Globalement	392/8 313	494/8 261	0,78 (0,69 à 0,90)
	< 1 an	206/8 313	236/8 261	0,87 (0,72 à 1,04)
	1 à < 2 ans	125/7 203	183/7 113	0,67 (0,54 à 0,84)
	> 2 ans	61/3 640	75/3 604	0,80 (0,57 à 1,12)
Mortalité toutes causes confondues	Globalement	262/8 313	339/8 261	0,77 (0,65 à 0,90)
	< 1 an	116/8 313	145/8 261	0,79 (0,62 à 1,01)
	1 à < 2 ans	93/7 325	120/7 242	0,77 (0,59 à 1,01)
	> 2 ans	53/3 746	74/3 762	0,72 (0,50 à 1,02)
Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	Globalement	263/8 313	158/8 261	1,66 (1,37 à 2,03)
	< 1 an	163/8 313	70/8 261	2,32 (1,75 à 3,07)
	1 à < 2 ans	70/7 191	59/7 183	1,19 (0,84 à 1,68)
	> 2 ans	30/3 631	29/3 694	1,05 (0,63 à 1,75)

[§] **REMARQUE** : Il y a un chevauchement partiel entre les sous-populations de sujets de l'étude COMPASS atteints de coronaropathie et de MAP : 65,7 % des patients atteints de MAP souffraient aussi de coronaropathie et 19,8 % des patients atteints de coronaropathie souffraient aussi de MAP.

* Avantage clinique net : événement-cible composite comprenant l'AVC, l'IM, le décès d'origine CV, l'hémorragie mortelle ou l'hémorragie non mortelle symptomatique d'un organe critique. L'hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH est définie comme une hémorragie mortelle, une hémorragie symptomatique d'une région ou d'un organe critique, une hémorragie de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération ou une hémorragie menant à l'hospitalisation.

Sous-population de patients atteints de MAP

Le [Tableau 48](#) présente les taux d'incidence et l'effet du traitement pour l'association de rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. en ce qui concerne l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité, l'événement-cible primaire relatif à l'innocuité, les événements-cibles relatifs aux membres et les principaux événements-cibles composites dans la sous-population de patients atteints de MAP. L'analyse démontre que par rapport à 100 mg d'AAS 1 f.p.j., l'association de rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. a produit des réductions de l'incidence de l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité, des événements indésirables majeurs touchant les membres et de l'événement-cible composite (comprenant AVC grave, IM, événements cardiovasculaires et événements indésirables majeurs touchant les membres).

Tableau 48 : Événement-cible primaire relatif à l'efficacité, événement-cible primaire relatif à l'innocuité, événements-cibles relatifs aux membres et principaux événements-cibles composites chez les sujets de l'étude COMPASS atteints de MAP^s

	Rivaroxaban à 2·5 mg 2 f.p.j. plus AAS à 100 mg 1 f.p.j. (N = 2 492)	AAS 100 mg 1 f.p.j. (N = 2 504)	Rivaroxaban à 2·5 mg 2 f.p.j. plus AAS à 100 mg 1 f.p.j.	
Résultat	n (%)	n (%)	RR : (IC à 95 %)	Valeur p
Principal critère d'évaluation de l'efficacité AVC, décès d'origine CV, IM	126 (5,1 %)	174 (6,9 %)	0,72 (0,57 à 0,90)	0,0047
Principal critère d'évaluation de l'innocuité Hémorragie majeure selon l'ISTH modifié	77 (3,1 %)	48 (1,9 %)	1,61 (1,12 à 2,31)	0,0089
Résultats concernant les membres				
Ischémie aiguë des membres	19 (0,8 %)	34 (1,4 %)	0,56 (0,32 à 0,99)	0,0422
Ischémie chronique des membres	16 (0,6 %)	24 (1,0 %)	0,67 (0,35 à 1,26)	0,2076
Événement indésirable majeur au niveau des membres (EIMM)	30 (1,2 %)	56 (2,2 %)	0,54 (0,35 à 0,84)	0,0054
Toutes les amputations vasculaires	11 (0,4 %)	28 (1,1 %)	0,40 (0,20 à 0,79)	0,0069
Amputation majeure	5 (0,2 %)	17 (0,7 %)	0,30 (0,11 à 0,80)	0,0112
EIMM ou amputation majeure ^a	32 (1,3 %)	60 (2,4 %)	0,54	0,0037

	Rivaroxaban à 2·5 mg 2 f.p.j. plus AAS à 100 mg 1 f.p.j. (N = 2 492)	AAS 100 mg 1 f.p.j. (N = 2 504)	Rivaroxaban à 2·5 mg 2 f.p.j. plus AAS à 100 mg 1 f.p.j.	
			(0,35 à 0,82)	
Principaux résultats composites pour la MAP				
décès d'origine cardiovasculaire, AVC, Infarctus du myocarde ou EIMM	155 (6,2 %)	222 (8,9 %)	0,69 (0,56 à 0,85)	0,0004
décès d'origine cardiovasculaire, AVC, infarctus du myocarde ou EIMM ou amputation majeure	157 (6,3 %)	225 (9,0 %)	0,69 (0,56 à 0,85)	0,0004

^a 11 amputations majeures supplémentaires d'une cause vasculaire ont été réalisées sans lien avec une ischémie aiguë ou chronique des membres (EIMM), 2 dans le groupe rivaroxaban à 2·5 mg deux fois par jour plus AAS, 5 dans le groupe rivaroxaban 5 mg deux fois par jour et 4 dans le groupe AAS en monothérapie.

[§] REMARQUE : Les sous-populations de patients atteints de MAP et de coronaropathie dans l'essai COMPASS, et donc dans cette analyse, se chevauchent en partie. 65,7 % des patients du sous-groupe MAP ont également reçu un diagnostic de coronaropathie; 19,8 % des patients du sous-groupe de coronaropathie ont également reçu un diagnostic de MAP.

ISTH modifié = les saignements majeurs selon les critères modifiés de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) sont définis comme des saignements mortels, des saignements symptomatiques dans une région ou un organe critique, des saignements dans un site opératoire nécessitant une réintervention ou des saignements entraînant une hospitalisation.

Ischémie aiguë des membres = ischémie menaçant les membres présentant des signes d'obstruction artérielle aiguë selon des critères radiologiques ou un nouveau déficit du pouls entraînant une intervention (c.-à-d. chirurgie, thrombolyse, angioplastie périphérique, amputation) dans les 30 jours suivant l'apparition des symptômes.

Ischémie chronique des membres = ischémie grave des membres entraînant une intervention vasculaire.

Événement indésirable majeur d'un membre = apparition d'une ischémie aiguë ou chronique d'un membre au cours du suivi de l'essai, y compris toute amputation majeure supplémentaire due à un événement vasculaire qui n'a pas été inclus dans l'ischémie aiguë ou chronique d'un membre.

Amputation majeure : amputation pour cause vasculaire au-dessus de l'avant-pied, ou mineure impliquant l'avant-pied et les doigts.

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire, à dose unique et à double permutation portant sur les comprimés APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg (Apotex Inc.) et les comprimés XARELTO® à 2,5 mg (Bayer Inc.) a été menée chez des sujets asiatiques adultes, masculins, en bonne

santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 27 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Rivaroxaban (1 x 2,5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	426,21 432,81 (17,96)	416,24 428,79 (23,63)	102,4	98,7–106,2
ASC _i (ng•h/mL)	433,62 440,20 (17,78)	423,37 435,62 (23,08)	102,4	98,8–106,2
C _{max} (ng/mL)	65,84 66,91 (19,37)	71,91 73,93 (24,64)	91,6	86,7–96,7
T _{max} ³ (h)	1,67 (0,67–4,02)	1,67 (0,67–4,50)		
T _{1/2} ⁴ (h)	5,51 (25,24)	5,11 (25,16)		
¹ Comprimés APO-RIVAROXABAN (rivaroxaban) à 2,5 mg (Apotex Inc.). ² Comprimés XARELTO® (rivaroxaban) à 2,5 mg (Bayer Inc.). ³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement. ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire, à dose unique et à double permutation portant sur les comprimés APO-RIVAROXABAN à 10 mg (Apotex Inc.) et les comprimés XARELTO® à 10 mg (Bayer Inc.) a été menée chez des sujets asiatiques adultes, de sexe masculin, en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 20 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE L'ÉTUDE COMPARATIVE DE BIODISPONIBILITÉ

Rivaroxaban (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	1 834,17 1 848,30 (15,33)	1 826,44 1 864,04 (20,40)	100,4	94,4-106,8
ASC _I (ng·h/mL)	1 875,56 1 889,46 (15,11)	1 875,31 1 910,78 (19,50)	100,0	94,0-106,4
C _{max} (ng/mL)	228,79 230,37 (13,63)	234,90 240,16 (22,57)	97,4	89,3-106,2
T _{max} ³ (h)	2,57 (34,75)	2,08 (39,85)		
T _{1/2} ³ (h)	9,47 (37,85)	9,40 (60,87)		

¹ Comprimés APO-RIVAROXABAN (rivaroxaban) à 10 mg (Apotex Inc.)

² Comprimés XARELTO® (rivaroxaban) à 10 mg (Bayer Inc.)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire, à dose unique et à double permutation portant sur les comprimés APO-RIVAROXABAN à 20 mg (Apotex Inc.) et les comprimés XARELTO® à 20 mg (Bayer Inc.) a été menée chez des sujets asiatiques adultes, de sexe masculin, en bonne santé et nourris avec des repas riches en gras et très caloriques. Les données de biodisponibilité comparative chez 20 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE L'ÉTUDE COMPARATIVE DE BIODISPONIBILITÉ

Rivaroxaban (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/ml)	3 795,38 3 848,34 (20,14)	3 703,22 3 766,33 (22,26)	102,5	99,4-105,7
ASC _I (ng·h/ml)	3 830,63 3 883,35 (19,99)	3 743,04 3 805,46 (21,89)	102,3	99,2-105,6

Rivaroxaban (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
C _{max} (ng/ml)	475,06 480,10 (16,16)	479,86 487,54 (18,98)	99,0	93,8-104,5
T _{max} ³ (h)	2,66 (47,04)	3,29 (38,57)		
T _{1/2} ³ (h)	7,70 (31,04)	8,05 (41,92)		

¹ Comprimés APO-RIVAROXABAN (rivaroxaban) à 20 mg (Apotex Inc.)

² Comprimés XARELTO® (rivaroxaban) à 20 mg (Bayer Inc.)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale (études à doses répétées)

Le rivaroxaban a été administré pendant une durée maximale de 6 mois à des rats et de 12 mois à des chiens. En raison du mode d'action pharmacologique (effets du médicament sur le temps de coagulation), on n'a pu déterminer la dose sans effet observable (DSEO). Tous les effets indésirables, sauf une légère réduction de la prise de poids des rats et des chiens, ont pu être attribués à un mode d'action pharmacologique exagéré du composé. Chez les chiens, on a observé des saignements spontanés et graves à des niveaux d'exposition très élevés. La DSEO après une exposition prolongée est de 12,5 mg/kg chez le rat et de 5 mg/kg chez le chien.

Cancérogénicité

Au cours d'une étude de cancérogénicité de 2 ans, le rivaroxaban a été évalué chez des souris (jusqu'à 60 mg/kg/jour; atteinte d'une exposition systémique semblable à celle observée chez l'humain) et des rats (jusqu'à 3,6 fois l'exposition systémique chez l'humain) et n'a pas eu de pouvoir carcinogène.

Génotoxicité

Aucune génotoxicité n'a été observée au cours d'un test de mutation génique sur bactéries (test de Ames), d'une épreuve d'aberration chromosomique *in vitro*, ni du test du micronoyau *in vivo*.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Le rivaroxaban a fait l'objet d'études de toxicité développementale à des niveaux d'exposition allant jusqu'à 38 fois (rat) et 89 fois (lapin) l'exposition thérapeutique chez l'humain. Le profil toxicologique est principalement caractérisé par une toxicité maternelle attribuable à des effets pharmacodynamiques exagérés.

Jusqu'à la plus forte dose évaluée, le rivaroxaban n'a pas eu de pouvoir tératogène primaire.

La radioactivité liée au rivaroxaban marqué au carbone 14 (¹⁴C]Rivaroxaban) a traversé la barrière placentaire chez le rat. Les concentrations maximales ou l'ASC n'ont dépassé les concentrations sanguines chez la mère dans aucun des organes et tissus fœtaux. L'exposition moyenne chez le fœtus d'après l'ASC₍₀₋₂₄₎ a atteint environ 20 % de l'exposition dans le sang chez la mère. L'ASC dans les glandes mammaires a été à peu près équivalente à l'ASC dans le sang, ce qui indique que la radioactivité passe dans le lait (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Le rivaroxaban a été sans effet sur la fertilité des mâles et des femelles à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg.

Du ¹⁴C]Rivaroxaban a été administré par voie orale à des rates Wistar en lactation (du 8^e au 10^e jour après la mise bas) à raison d'une dose unique de 3 mg/kg de poids corporel.

La radioactivité liée au ¹⁴C]Rivaroxaban a été sécrétée dans le lait de rates en lactation dans une faible mesure par rapport à la dose administrée : la quantité approximative de radioactivité excrétée dans le lait a été de 2,12 % de la dose administrée dans les 32 heures suivant l'administration (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Toxicité juvénile

On a évalué un traitement par le rivaroxaban administré chez des jeunes rats des deux sexes pendant une période maximale de 3 mois. Le traitement a commencé le quatrième jour après la naissance à raison de 6, 20 et 60 mg/kg/jour. Le rivaroxaban a été généralement bien toléré, à l'exception de signes d'activité pharmacodynamique exagérée (augmentation du temps de coagulation). Il n'y a pas eu de signe de toxicité spécifique aux organes cibles ou de toxicité pour les organes en développement.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. XARELTO[®], comprimés à 2,5, 10, 15 et 20 mg, numéro de contrôle de la présentation 268349, Monographie de produit, Bayer Inc. (17 avril 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-RIVAROXABAN

Comprimés de rivaroxaban

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-RIVAROXABAN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-RIVAROXABAN**.

Pour quoi APO-RIVAROXABAN est-il utilisé?

Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 10 mg, 15 mg et 20 mg sont utilisés pour :

- prévenir la formation de caillots de sang après une chirurgie majeure de la hanche ou du genou;
- traiter et prévenir la formation de caillots de sang dans les veines des jambes, des bras ou des poumons;
- prévenir la formation de caillots de sang dans les vaisseaux du cerveau (accident vasculaire cérébral [AVC]) et d'autres régions du corps chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (rythme cardiaque irrégulier) prévenir la formation de caillots de sang dans les vaisseaux du cerveau (accident vasculaire cérébral [AVC]) et d'autres régions du corps chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (rythme cardiaque irrégulier).

Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg sont utilisés en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS) chez les adultes dans les cas suivants :

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral, de la crise cardiaque ou de la douleur intense dans les jambes ou les bras chez les patients atteints de maladie artérielle périphérique qui sont à risque élevé. En présence de ce trouble, les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du coeur vers les autres parties du corps (artères) sont rendus plus étroits en raison de l'accumulation de plaques.
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral, de la crise cardiaque, de la douleur intense dans les jambes ou les bras ou de la mort chez les patients atteints de coronaropathie. En présence de ce trouble, les vaisseaux sanguins qui alimentent le coeur en sang (artères coronaires) sont rendus plus étroits ou sont obstrués en raison de l'accumulation de plaques, ce qui fait que le coeur manque d'oxygène. Ces patients peuvent aussi souffrir de maladie artérielle périphérique.

Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 15 mg et 20 mg sont utilisés pour traiter et prévenir la formation de caillots de sang dans les veines des bras ou des jambes ou dans les vaisseaux sanguins des poumons chez :

- les enfants et les adolescents de moins de 18 ans qui pèsent de 30 à 50 kg (comprimés à 15 mg);
- les enfants et les adolescents de moins de 18 ans qui pèsent plus de 50 kg (comprimés à 20 mg).

APO-RIVAROXABAN sera administré à votre enfant une fois qu'il aura terminé un traitement d'au moins 5 jours par un anticoagulant (médicament qui éclaircit le sang) injectable.

Comment APO-RIVAROXABAN agit-il?

APO-RIVAROXABAN fait partie d'un groupe de médicaments appelé « anticoagulant » (médicament qui éclaircit le sang). Il contribue à prévenir la formation de caillots de sang en bloquant directement l'activité d'un facteur de coagulation appelé facteur Xa.

Quels sont les ingrédients d'APO-RIVAROXABAN?

Ingrédient médicinaux : rivaroxaban

Ingrédients non médicinaux : Alcool polyvinylique, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, lactose anhydre, oxyde de fer rouge euroxide (10 mg, 15 mg, 20 mg), oxyde de fer jaune (2,5 mg), poloxamère 407, polyéthylène glycol 8000, stéarate de magnésium et talc.

APO-RIVAROXABAN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés pelliculés à 2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg.

N'utilisez pas APO-RIVAROXABAN si vous ou votre enfant :

- êtes allergique au rivaroxaban ou à tout autre ingrédient d'APO-RIVAROXABAN. Les comprimés APO-RIVAROXABAN contiennent du lactose;
- présentez un saignement actif, surtout s'il est excessif;
- présentez des lésions ou des troubles qui pourraient augmenter le risque de saignement, notamment :
 - un saignement actif ou récent dans le cerveau;
 - un saignement actif ou récent dans l'estomac ou l'intestin;
 - une difficulté à cesser de saigner (trouble de la coagulation);
- prenez des médicaments utilisés pour le traitement du VIH/SIDA, comme le cobicistat et le ritonavir;
- prenez des médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le posaconazole;
- prenez la dronédarone, un médicament utilisé pour maîtriser une anomalie du rythme cardiaque appelée « fibrillation auriculaire »;
- prenez d'autres médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement des caillots de sang, notamment :
 - la warfarine, le dabigatran, l'apixaban, l'édoxaban et l'héparine;
 - une héparine de faible poids moléculaire (HFPM), comme l'énoxaparine et la daltéparine;
 - des dérivés de l'héparine, comme le fondaparinux;
- présentez une maladie grave du foie, car le risque de saignement pourrait être accru;
- êtes ou croyez être enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-RIVAROXABAN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez un risque accru de saignement, notamment :
 - si vous souffrez de graves problèmes du rein ou si votre fonction rénale est réduite;
 - si vous prenez des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation, comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
 - si vous prenez l'acide acétylsalicylique (AAS, ou ASPIRIN) ou d'autres médicaments utilisés pour prévenir un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque, comme le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor;
 - si vous prenez des médicaments utilisés pour le traitement de la dépression ou d'autres troubles psychologiques;
 - si vos taux de plaquettes dans le sang sont faibles ou si vos plaquettes fonctionnent mal;
 - si votre tension artérielle est très élevée et n'est pas maîtrisée par un traitement médical;
 - si vous avez ou avez déjà eu un ulcère de l'estomac ou de l'intestin;
 - si vous avez un problème de vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie);
 - si vous avez des problèmes de vaisseaux sanguins du cerveau ou de la colonne vertébrale;
 - si vous avez subi une chirurgie du cerveau, de la colonne vertébrale ou de l'œil;
 - si vous souffrez de bronchiectasie, une maladie chronique qui endommage, élargit et épaissit les tubes bronchiques des poumons;
 - si vous avez des antécédents de saignement dans les poumons;
 - si vous avez plus de 75 ans;
 - si on vous a diagnostiqué un cancer, si votre cancer a récidivé ou si vous avez reçu un traitement contre le cancer dans les 6 derniers mois;
 - si vous avez des problèmes de foie;
 - si vous devez subir une chirurgie pour quelque raison que ce soit, y compris une chirurgie qui prévoit la mise en place d'un cathéter ou une injection dans la colonne vertébrale (p. ex. pour l'anesthésie péridurale ou rachidienne ou le soulagement de la douleur);
- si vos valvules cardiaques sont endommagées ou si vous souffrez d'une maladie des valvules cardiaques;
- si vous avez une prothèse valvulaire cardiaque;
- si vous souffrez du syndrome des antiphospholipides, aussi appelé « syndrome de Hughes », un trouble du système immunitaire qui augmente le risque de caillots de sang;
- si vous êtes porteur d'une endoprothèse, un petit ressort métallique inséré dans un vaisseau sanguin pour le garder ouvert et permettre au sang de circuler;
- si vous avez déjà fait un accident vasculaire cérébral, avec ou sans saignement dans le cerveau;
- si vous prenez de la rifampicine, un médicament utilisé pour le traitement d'infections bactériennes, dont la tuberculose;
- si vous prenez des médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les crises convulsives, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital;
- si vous présentez une intolérance au lactose, car les comprimés APO-RIVAROXABAN contiennent du lactose.

Autres mises en garde à connaître :

Ne cessez pas de prendre APO-RIVAROXABAN ou de le donner à votre enfant sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé. Si vous ou votre enfant cessez de prendre APO-RIVAROXABAN, des caillots de sang pourraient se former et causer un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque ou d'autres complications graves qui pourraient entraîner une invalidité grave, voire la mort.

Risque de saignement : Comme d'autres anticoagulants, APO-RIVAROXABAN peut augmenter le risque de saignements dans toutes les parties du corps, y compris les organes internes. Ces saignements peuvent être graves et même mettre la vie en danger. Si vous ou votre enfant présentez des saignements ou des ecchymoses (bleus) inhabituels, adressez-vous **sans tarder** à votre professionnel de la santé. Des exemples de saignement sont présentés dans le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre**, ci-dessous.

Caillots de sang rachidiens ou péri-duraux (hématomes) : Chez une personne qui prend APO-RIVAROXABAN, l'injection d'un médicament dans la région rachidienne ou péri-dural ou une ponction rachidienne est associée à un risque de formation d'un caillot de sang rachidien ou péri-dural pouvant causer une perte prolongée ou permanente de la capacité de bouger (paralysie). Le risque de formation d'un caillot de sang rachidien ou péri-dural est plus élevé si :

- un petit tube appelé cathéter péri-dural a été mis en place dans votre dos ou celui de votre enfant pour permettre l'administration de certains médicaments;
- vous ou votre enfant prenez un AINS ou un médicament utilisé pour prévenir la coagulation sanguine;
- vous ou votre enfant avez des antécédents de ponctions péri-durales ou rachidiennes difficiles ou répétées;
- vous ou votre enfant avez des antécédents de problèmes ou de chirurgie de la colonne vertébrale.

Si vous ou votre enfant prenez APO-RIVAROXABAN et subissez une anesthésie ou une ponction rachidienne, votre professionnel de la santé vous surveillera de près pour détecter les symptômes de caillots de sang rachidiens ou péri-duraux.

Informez **sans tarder** votre professionnel de la santé si vous ou votre enfant présentez les symptômes ci-dessous à la suite d'une intervention péri-durale ou rachidienne :

- maux de dos;
- picotements;
- engourdissement;
- faiblesse musculaire (surtout des jambes et des pieds);
- ou perte de la maîtrise des intestins ou de la vessie (incontinence).

Chirurgie :

- Si vous ou votre enfant devez subir une intervention chirurgicale, y compris une chirurgie dentaire, pendant le traitement par APO-RIVAROXABAN, dites-le à votre professionnel de la santé. APO-RIVAROXABAN augmente le risque de saignement chez les personnes qui subissent ces interventions. Un tel saignement peut mettre la vie en danger.

- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander, à vous ou votre enfant, de cesser de prendre APO-RIVAROXABAN avant la chirurgie et de reprendre le traitement par APO-RIVAROXABAN après la chirurgie. Il est important que vous ou votre enfant preniez APO-RIVAROXABAN avant et après la chirurgie exactement aux moments prescrits par votre professionnel de la santé.

Enfants et adolescents :

- Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg et 10 mg **ne doivent pas** être utilisés chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- Chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, APO-RIVAROXABAN doit être utilisé **uniquement** pour le traitement et la prévention des caillots de sang dans les veines des jambes ou des bras ou dans les vaisseaux sanguins des poumons.

Grossesse :

- APO-RIVAROXABAN **ne doit pas** être utilisé pendant la grossesse. La prise d'APO-RIVAROXABAN pendant la grossesse peut nuire à l'enfant à naître.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander, à vous ou à votre enfant (selon son âge), d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement par APO-RIVAROXABAN.
- Si vous ou votre enfant tombez enceinte pendant le traitement par APO-RIVAROXABAN, communiquez avec votre professionnel de la santé **dès que possible**.

Allaitement : APO-RIVAROXABAN **ne doit pas** être utilisé pendant la grossesse. Il peut passer dans le lait maternel et causer du tort à un enfant allaité. APO-RIVAROXABAN ne vous sera prescrit, à vous ou à votre enfant, qu'une fois que vous ou votre enfant aurez cessé d'allaiter.

Examens et tests : Votre professionnel de la santé pourrait :

- évaluer le risque de saignement chez vous ou chez votre enfant avant d'instaurer le traitement par APO-RIVAROXABAN et régulièrement pendant le traitement, y compris en effectuant des analyses sanguines pour déterminer le nombre de globules rouges dans le sang et en surveillant la tension artérielle;
- faire des analyses de sang avant que vous ou votre enfant commenciez à prendre APO-RIVAROXABAN et pendant le traitement pour confirmer que vos reins ou ceux de votre enfant fonctionnent bien.

Selon les résultats des analyses, votre professionnel de la santé pourrait mettre un terme au traitement par APO-RIVAROXABAN chez vous ou chez votre enfant.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-RIVAROXABAN :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation, comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
- l'acide acétylsalicylique (AAS, ou ASPIRIN), utilisé pour soulager la fièvre et la douleur;
- les médicaments utilisés pour prévenir un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque, comme le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor;
- les médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les caillots de sang, notamment :
 - la warfarine, le dabigatran, l'apixaban, l'édoxaban et l'héparine;
 - l'héparine de faible poids moléculaire (HFPM), comme l'énoxaparine et la daltéparine;
 - des dérivés de l'héparine, comme le fondaparinux;
- les médicaments utilisés pour le traitement du VIH/SIDA, comme le cobicistat et le ritonavir;
- les médicaments utilisés pour le traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le posaconazole;
- la dronédarone, un médicament utilisé pour maîtriser une anomalie du rythme cardiaque appelée « fibrillation auriculaire »;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme la clarithromycine et la rifampicine;
- les médicaments utilisés pour maîtriser l'épilepsie ou les crises convulsives, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital;
- les médicaments utilisés pour le traitement de la dépression et d'autres troubles psychologiques, comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN);
- le millepertuis (aussi appelé *Hypericum perforatum*), un produit à base d'herbes médicinales utilisé pour traiter la dépression.

Les comprimés APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg sont prescrits avec l'acide acétylsalicylique (AAS). Avant de prendre tout autre AINS, consultez votre professionnel de la santé. Il déterminera s'il est avantageux pour vous de prendre un AINS pendant le traitement par APO-RIVAROXABAN et l'AAS.

Comment prendre APO-RIVAROXABAN?

- Prenez ou donnez à votre enfant :
 - les comprimés APO-RIVAROXABAN en vous conformant exactement aux directives de votre professionnel de la santé;
 - les comprimés APO-RIVAROXABAN à la même heure chaque jour pour vous aider à ne pas oublier de le faire;
 - les comprimés APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg ou à 10 mg **avec ou sans nourriture**;
 - les comprimés APO-RIVAROXABAN à 15 mg ou à 20 mg **avec de la nourriture**.
- Avalez les comprimés entiers, de préférence avec de l'eau. **Ne divisez pas** les comprimés.
- Informez le professionnel de la santé de votre enfant s'il a de la difficulté à avaler les comprimés APO-RIVAROXABAN. Il pourrait prescrire un autre produit à base de rivaroxaban à votre enfant.
- Vous pouvez écraser les comprimés APO-RIVAROXABAN et les mélanger à de la compote de pommes. Le cas échéant, consommez le mélange sans tarder. Un comprimé à 2,5 mg ou à 10 mg écrasé peut être pris avec des aliments ou sans aliments. Mangez immédiatement après avoir pris un comprimé écrasé à 15 mg ou à 20 mg. Le professionnel de la santé pourrait aussi utiliser un tube pour vous administrer ou administrer à votre enfant le comprimé APO-RIVAROXABAN écrasé.

- **Il n'est pas souhaitable** d'écraser un comprimé APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg et un comprimé d'acide acétylsalicylique (AAS, ou ASPIRIN) et de les mélanger ensemble à de la compote de pommes.
- **Ne cessez pas** de prendre APO-RIVAROXABAN ou de le donner à votre enfant sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé.

Communiquez avec le professionnel de la santé si vous ou votre enfant recrachez ou vomissez la dose à maintes reprises.

Dose habituelle :

- **Prévention de la formation de caillots de sang après une chirurgie majeure de la hanche ou du genou**

Dose habituelle chez l'adulte : Prenez un comprimé à 10 mg une fois par jour avec ou sans nourriture.

Prenez le premier comprimé de 6 à 10 heures après l'opération. Prenez ensuite un comprimé chaque jour jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise de cesser de le faire.

Si vous avez subi une chirurgie majeure de la hanche, vous prendrez en général APO-RIVAROXABAN pendant 35 jours.

Si vous avez subi une chirurgie majeure du genou, vous prendrez en général APO-RIVAROXABAN pendant 14 jours.

- **Traitement et prévention des caillots de sang dans les veines des jambes ou des bras ou dans les vaisseaux sanguins des poumons**

Adultes :

- **Jours 1 à 21 :** Prenez un comprimé à 15 mg DEUX FOIS par jour (le matin et le soir) avec de la nourriture.
- **À partir du jour 22 :** Prenez un comprimé à 20 mg UNE FOIS par jour avec de la nourriture.

Après au moins 6 mois de traitement, votre professionnel de la santé pourrait décider de vous prescrire un comprimé à 20 mg une fois par jour ou un comprimé à 10 mg une fois par jour.

Le comprimé à 10 mg peut être pris avec ou sans nourriture.

Comme le traitement est de longue durée, vous devez continuer de prendre APO-RIVAROXABAN jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter.

Enfants : APO-RIVAROXABAN est offert aux enfants sous forme de comprimés. Le professionnel de la santé de votre enfant déterminera quelle dose et quelle préparation d'APO-RIVAROXABAN conviennent chez votre enfant en fonction de son poids.

Administrez toujours APO-RIVAROXABAN à votre enfant en vous conformant exactement aux

directives du professionnel de la santé. En cas de doute, vérifiez auprès du professionnel de la santé de votre enfant.

Il est important de respecter le calendrier des visites de votre enfant chez son professionnel de la santé, car la dose d'APO-RIVAROXABAN doit être modifiée si son poids change.

- **Prévention des caillots de sang dans les vaisseaux du cerveau (accident vasculaire cérébral) et d'autres régions du corps si vous présentez une fibrillation auriculaire**

Dose habituelle chez l'adulte : Prenez un comprimé à 20 mg une fois par jour.

Si vos reins fonctionnent ne fonctionnent pas correctement, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire un comprimé à 15 mg une fois par jour avec des aliments.

Comme le traitement est de longue durée, vous devez continuer de prendre APO-RIVAROXABAN jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 20 mg.

- **Prévention de l'accident vasculaire cérébral, de la crise cardiaque, de la douleur intense dans les jambes ou les bras ou de la mort si vous présentez une coronaropathie et/ou une maladie artérielle périphérique**

Dose habituelle chez l'adulte : Prenez un comprimé à 2,5 mg deux fois par jour avec des aliments ou sans aliments. Prenez toujours APO-RIVAROXABAN vers la même heure chaque jour (par exemple un comprimé matin et soir).

Prenez aussi un comprimé contenant 75 à 100 mg d'acide acétylsalicylique (AAS, ASPIRIN) une fois par jour. Prenez le comprimé d'AAS en même temps qu'un de vos comprimés APO-RIVAROXABAN.

Comme le traitement est de longue durée, vous devez continuer de le prendre jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter.

Surdosage :

La prise d'une trop forte dose d'APO-RIVAROXABAN peut causer des saignements excessifs.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-RIVAROXABAN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Prise du comprimé APO-RIVAROXABAN à 2,5 mg **deux fois** par jour : Si vous avez oublié de prendre une dose, sautez cette dose et prenez la suivante à l'heure habituelle.

- Prise du comprimé APO-RIVAROXABAN à 15 mg **deux fois** par jour : Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. En cas d'oubli, vous pouvez prendre deux comprimés à 15 mg en même temps pour obtenir un total de deux comprimés (30 mg) au cours d'une même journée. Ne prenez pas plus de deux comprimés à 15 mg par jour. Le lendemain, prenez APO-RIVAROXABAN comme d'habitude.
- Prise **une fois** par jour du comprimé APO-RIVAROXABAN à 10 mg, 15 mg ou 20 mg : Si vous avez oublié de prendre une dose ou d'administrer une dose à votre enfant, faites-le dès que vous vous en rendez compte le même jour. Si c'est impossible, vous ou votre enfant devez sauter la dose oubliée et prendre la suivante le lendemain comme d'habitude. Si vous avez oublié de prendre une dose ou d'administrer une dose à votre enfant, ne compensez pas en doublant la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-RIVAROXABAN?

Lorsque vous prenez APO-RIVAROXABAN, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme APO-RIVAROXABAN agit sur la coagulation, la plupart des effets secondaires sont associés à des signes d'ecchymose (bleu) ou de saignement. Les saignements ne sont pas toujours manifestes (p. ex. enflure inexplicquée).

Les patients traités par APO-RIVAROXABAN peuvent aussi présenter les effets secondaires suivants :

Nausées, vomissements, maux d'estomac, constipation, diarrhée, indigestion et perte générale de force et d'énergie.

Les effets secondaires observés chez les enfants traités par APO-RIVAROXABAN ont en général été du même type que ceux observés chez les adultes et la plupart du temps de gravité légère à modérée.

Voici les effets secondaires observés plus souvent chez les enfants :

Très fréquents : maux de tête, fièvre, saignement de nez, vomissements

Fréquents : battements de cœur rapides, augmentation possible du taux sanguin de bilirubine, faible nombre de plaquettes (cellules qui contribuent à la coagulation sanguine), règles abondantes chez les filles

Peu fréquents : augmentation possible du taux sanguin d'une sous-catégorie de bilirubine (bilirubine directe)

APO-RIVAROXABAN peut entraîner des résultats d'analyses sanguines anormaux. Le professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines avant que vous ou votre enfant commenciez à prendre APO-RIVAROXABAN et régulièrement pendant le traitement. Il vous dira si les résultats des analyses sont anormaux et si vous ou votre enfant devez recevoir un traitement pour corriger ces effets secondaires.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : pâleur, faiblesse, fatigue, étourdissements, maux de tête, essoufflements, battements de cœur anormalement rapides ou douleur à la poitrine		✓	
Saignement des hémorroïdes	✓		
Saignement d'une plaie opératoire ou d'une blessure ou lié à un acte médical		✓	
Saignement des gencives durant plus de 5 minutes quand vous vous brossez les dents		✓	
Saignement des yeux	✓		
Saignement sous la peau	✓		
Sang dans l'urine (urine rougeâtre ou rosée)		✓	
Fièvre		✓	
Saignement gastro-intestinal (saignement à un point quelconque du tractus gastro-intestinal [tube digestif] entre la bouche et l'anus) : sang dans les vomissements, selles goudronneuses noires, sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, faible tension artérielle, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements		✓	
Saignement génital chez une femme ménopausée		✓	
Hypotension (pression sanguine faible) : étourdissements, évanouissements, sensation de « tête légère », vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (pouvant se produire au moment de se lever d'une position assise ou couchée)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Saignements menstruels accrus ou plus fréquents	✓		
Démangeaisons ou éruption cutanée		✓	
Enflure localisée		✓	
Saignement de nez durant plus de 5 minutes		✓	
Douleur ou enflure des membres		✓	
Crise convulsives (convulsions) signalée chez les enfants : perte de conscience avec tremblements irrésistibles			✓
Tachycardie (battements de cœur anormalement rapides)		✓	
Bleus inattendus		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réduction du débit urinaire	✓		
Hémarthrose (saignement dans une articulation) : douleur articulaire, enflure articulaire		✓	
Hémoptysie : crachement de sang		✓	
Hémorragie intracérébrale (saignement dans le cerveau) : mal de tête soudain et intense, confusion, nausées et vomissements, crises convulsives, perte de conscience			✓
Suintement d'une plaie opératoire		✓	
Crise convulsives (convulsions) signalée chez les adultes : perte de conscience avec tremblements irrésistibles			✓
Syncope (évanouissement) : perte temporaire de conscience en raison d'une chute soudaine de la tension artérielle		✓	
RARE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs) : infections fréquentes avec fièvre, frissons et mal de gorge		✓	
Syndrome des loges : augmentation de la pression dans les jambes ou les bras après un saignement, avec douleur, enflure, engourdissement ou paralysie		✓	
Pneumonie à éosinophiles (accumulation d'un type de globules blancs qui provoquent une inflammation des poumons) : essoufflement, toux, respiration sifflante, douleurs thoraciques, fièvre et perte de poids involontaire.		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (éruption cutanée grave) : rougeur, ampoules ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles et d'enflure des glandes			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez les comprimés APO-RIVAROXABAN à température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas APO-RIVAROXABAN après la date de péremption indiquée sur la bouteille et sur chaque plaquette alvéolée, à côté de la mention « EXP. ». Le médicament peut être utilisé jusqu'au dernier jour du mois inscrit.
- Ne jetez pas les médicaments dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-RIVAROXABAN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produitssante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 20 septembre 2023