Monographie de produit

Avec Renseignements sur le médicament pour le patient

[Pr] NB-RIVAROXABAN

Comprimés de rivaroxaban

Pour administration orale

2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

Norme maison

Anticoagulant

NB Pharma Inc.
208-2700 Jean Perrin
Québec, Canada
G2C 1S9

Date d'approbation :
2026-07-27

www.nbpharmainc.com

Numéro de contrôle: 500045

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique, Hémorragie	07/2026

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4

1.1 Pédiatrie 5

1.2 Gériatrie 5

2 Contre-indications 5

4 Posologie et administration 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 8

4.4 Administration 15

4.5 Dose oubliée 15

5 Surdose 16

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 18

7 Mises en garde et précautions 19

Généralités 19

Appareil cardiovasculaire 19

Appareil digestif 20

Système sanguin et lymphatique 20

Fonctions hépatiques, biliaires et pancréatiques 23

Considérations périopératoires 24

Fonction rénale 26

7.1 Populations particulières 27

7.1.1 Femmes enceintes 27

7.1.2 Allaitement 27

7.1.3 Enfants et adolencents 28

7.1.4 Personnes âgées 28

8 Effets indésirables 28

8.1Aperçu des effets indésirables 28

8.2Effets indésirables observés au cours des études cliniques 35

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents..... 42

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques..... 42

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives..... 47

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation..... 47

9 Interactions médicamenteuses..... 48

9.1 Interactions médicamenteuses graves 48

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 48

9.4 Interactions médicament-médicament..... 49

9.5 Interactions médicament-aliment..... 53

9.6 Interactions médicament-plante médicinale 54

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire..... 54

10 Pharmacologie clinique 54

10.1Mode d'action 54

10.2Pharmacodynamie 55

10.3Pharmacocinétique 58

11 Conservation, stabilité et mise au rebut..... 68

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 68

Partie 2 : Renseignements scientifiques..... 69

13 Renseignements pharmaceutiques 69

14 Études cliniques 70

14.1Études cliniques par indication 70

14.2Études comparatives de biodisponibilité 114

15 Microbiologie..... 117

16 Toxicologie non clinique..... 117

17 Monographie de référence 119

Renseignements sur le médicament pour le patient 120

Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Le comprimé pelliculé NB-RIVAROXABAN (rivaroxaban 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 élective de la hanche (ATH) ou du genou (ATG)
- 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 NB-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 athérothrombotiques 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 comprimé pelliculé NB-RIVAROXABAN (rivaroxaban à 15 mg) est indiqué pour :

- le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la TEV récurrente chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) de 30 à 50 kg après un traitement anticoagulant initial d'au moins cinq jours administré par voie parentérale (voir 4 Posologie et administration).

Le comprimé pelliculé NB-RIVAROXABAN (rivaroxaban à 20 mg) est indiqué pour :

- le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la TEV récurrente chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) de plus de 50 kg après un traitement anticoagulant initial d'au moins cinq 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, NB-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 de rivaroxaban n'ont pas été démontrées chez ces patients (voir 4 Posologie et administration).

1.1 Pédiatrie

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

L'innocuité et l'efficacité des comprimés pelliculés de rivaroxaban à 2,5 mg et 10 mg n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans; les comprimés pelliculés NB-RIVAROXABAN à 2,5 mg et 10 mg ne sont donc pas recommandés chez eux (voir 7.1.3 Enfants et adolescents).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (< 65 ans) : Les études cliniques ont porté sur des sujets 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 Études cliniques).

2 Contre-indications

- Hémorragie active cliniquement significative, dont hémorragie digestive
- Lésions ou troubles associés à une élévation du risque d'hémorragie cliniquement significative, p. ex. infarctus cérébral (hémorragique ou ischémique) récent, hémorragie récente d'un ulcère gastroduodénal évolutif et altération spontanée ou acquise de l'hémostase
- Traitement **par voie générale** concomitant par un puissant inhibiteur **tant** de l'isoenzyme CYP 3A4 **que** de la glycoprotéine P (gp-P), tel que 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), telles que l'énoxaparine et la daltéparine
  - dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux, et

- anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran, l'apixaban et l'édoxaban, sauf quand on passe d'un autre médicament à NB-RIVAROXABAN ou de NB-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 NB-RIVAROXABAN (rivaroxaban) ou à l'un des ingrédients du médicament (voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, 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'entreprendre un traitement par NB-RIVAROXABAN (rivaroxaban).

On doit estimer la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) chez tous les patients avant d'amorcer le traitement par NB-RIVAROXABAN (rivaroxaban) et, en cas de nécessité clinique, surveiller la fonction rénale pendant le traitement par NB-RIVAROXABAN. On doit évaluer la fonction rénale par la mesure de la Cl_{cr} 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 NB-RIVAROXABAN (voir Insuffisance rénale, ci-dessous).

On peut estimer la filtration glomérulaire en calculant la clairance de la créatinine au moyen de la formule de Cockcroft-Gault, comme suit :

Cl_{cr} (mL/min) =

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

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

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

Le traitement par NB-RIVAROXABAN peut être amorcé une fois qu'on a mis fin à la perfusion intraveineuse d'une dose complète d'héparine ou de zéro à deux 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 NB-RIVAROXABAN peut être amorcé à compter de six heures après la dose prophylactique.

Passage de NB-RIVAROXABAN à un anticoagulant administré par voie parentérale

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

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

Pour passer d'un AVK à NB-RIVAROXABAN, cesser d'administrer l'AVK et mesurer l'INR. Si l'INR est de 2,5 ou moins, amorcer le traitement par NB-RIVAROXABAN à la dose habituelle. Si l'INR est supérieur à 2,5, attendre qu'il soit de 2,5 ou moins avant d'amorcer le traitement par NB-RIVAROXABAN (voir Mesure de l'INR pour la surveillance de l'activité d'un AVK pendant un traitement concomitant par NB-RIVAROXABAN)

Passage de NB-RIVAROXABAN à un AVK

Comme avec tous les anticoagulants à courte durée d'action, il y a un risque que l'activité anticoagulante soit insuffisante quand on passe de NB-RIVAROXABAN à un AVK. Il est important que l'activité anticoagulante soit convenable quand on fait passer un patient d'un anticoagulant à un autre.

Il faut administrer NB-RIVAROXABAN avec l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit de 2,0 ou plus. Pendant les deux premiers jours de la période de conversion, on peut administrer l'AVK à la dose initiale habituelle sans mesurer de l'INR (voir Mesure de l'INR pour la surveillance de l'activité d'un AVK pendant un traitement concomitant par NB-RIVAROXABAN). Les enfants qui passent de NB-RIVAROXABAN à un AVK doivent poursuivre le traitement par NB-RIVAROXABAN pendant 48 heures après avoir reçu la première dose de l'AVK. Par la suite, pendant le traitement concomitant, il faut déterminer l'INR de façon appropriée, juste avant la dose suivante de NB-RIVAROXABAN. Le traitement par NB-RIVAROXABAN peut être abandonné une fois que l'INR est de plus de 2,0. L'INR peut être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose de NB-RIVAROXABAN et il devrait être un reflet fidèle de l'activité anticoagulante de l'AVK.

Mesure de l'INR pour la surveillance de l'activité d'un AVK pendant un traitement concomitant par NB-RIVAROXABAN

En général, après le début du traitement par un AVK, l'activité anticoagulante n'est pas manifeste avant au moins deux jours, et l'effet thérapeutique n'est maximal qu'après cinq à sept jours. Par conséquent, il est rarement nécessaire de mesurer l'INR au cours des deux premiers jours après le début du traitement par un AVK. De la même façon, l'INR demeure élevé pendant quelques jours après la fin du traitement par un AVK.

Bien que le traitement par NB-RIVAROXABAN produise une augmentation de l'INR, selon le moment de la mesure (voir 10.2 Pharmacodynamie), l'INR ne convient pas pour l'évaluation de l'activité anticoagulante de NB-RIVAROXABAN. L'INR est étalonné et validé uniquement pour les AVK et ne peut être utilisé pour les autres anticoagulants, y compris NB-RIVAROXABAN.

Quand on fait passer un patient de NB-RIVAROXABAN à un AVK, l'INR ne doit être utilisé que pour évaluer l'effet anticoagulant de l'AVK, et non celui de NB-RIVAROXABAN. Par conséquent, pendant le traitement concomitant par NB-RIVAROXABAN et un AVK, si l'INR doit être mesuré, il faut le faire au moins 24 heures après la prise de la dernière dose NB-RIVAROXABAN et juste avant la prochaine dose de NB-RIVAROXABAN, car à ce moment, la concentration de NB-RIVAROXABAN dans le sang est trop faible pour avoir un effet cliniquement significatif sur l'INR. Si l'INR est mesuré plus tôt que juste avant la prochaine dose de NB-RIVAROXABAN, l'INR ne témoignera pas seulement de l'effet anticoagulant de l'AVK, car la prise de NB-RIVAROXABAN peut aussi fausser les résultats de la mesure de l'INR (voir 10.2 Pharmacodynamie).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG

La dose recommandée est d'un comprimé à 10 mg 1 f.p.j. Le comprimé NB-RIVAROXABAN à 10 mg peut être pris avec des aliments ou non. Le premier comprimé doit être pris de six à dix heures après la chirurgie, à condition que l'hémostase ait été établie. Si l'hémostase n'est pas établie, le traitement doit être retardé.

La durée du traitement dépend du type de chirurgie.

- Après une ATH élective, les patients doivent être traités par NB-RIVAROXABAN pendant 35 jours.
- Après une ATG élective, les patients doivent être traités par NB-RIVAROXABAN pendant 14 jours.

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

NB-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 de rivaroxaban n'ont pas été démontrées chez ces patients (voir 1 Indications).

La dose recommandée pour le traitement initial de la TVP ou de l'EP aiguë est d'un comprimé à 15 mg deux fois par jour (un comprimé le matin et un comprimé le soir) pendant les trois premières semaines, puis d'un comprimé à 20 mg 1 f.p.j. 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 trois mois) chez les patients qui présentent une TVP ou une EP provoquée par d'importants facteurs de risque transitoires (p. ex. chirurgie lourde ou traumatisme récent). La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation minutieuse de ses avantages compte tenu des risques d'hémorragie.

Après au moins six mois de traitement de la TVP ou de l'EP, la dose recommandée pour la prévention de la TVP ou de l'EP récurrente est de 20 ou 10 mg 1 f.p.j., selon une évaluation individuelle du risque de récurrence de la TVP ou de l'EP et du risque d'hémorragie. Par exemple, quand on considère que le risque de TVP ou d'EP récurrente est élevé, comme chez les patients qui présentent des maladies concomitantes compliquées et sont très exposés à la TEV récurrente, il faut envisager une dose de 20 mg.

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

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

Les comprimés de NB-RIVAROXABAN à 15 et 20 mg doivent être pris avec des aliments. Le comprimé NB-RIVAROXABAN à 10 mg peut être pris avec des aliments ou non.

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les patients enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans pesant au moins 30 kg

Dosage approprié
La dose est déterminée en fonction du poids corporel.

Pour les patients pédiatriques pesant au moins 30 kg et moins de 50 kg, un comprimé de NB-RIVAROXABAN à 15 mg une fois par jour peut être administré.

Pour les patients pédiatriques pesant plus de 50 kg, un comprimé NB-RIVAROXABAN à 20 mg une fois par jour peut être administré.

Mise en route du traitement par NB-RIVAROXABAN chez les enfants de moins de 18 ans
Chez les enfants de moins de 18 ans, le traitement par NB-RIVAROXABAN doit être mis en route après au moins cinq jours d'un traitement anticoagulant par une héparine administrée par voie parentérale. La dose de la préparation de NB-RIVAROXABAN. qui convient le mieux est déterminée selon le poids corporel (voir Tableau 1).

Tableau 1 – Posologie de NB-RIVAROXABAN ajustée selon le poids corporel chez les enfants de 0 à moins de 18 ans (en milligrammes pour les comprimés)

Forme pharmaceutique	Poids corporel (kg)		Posologie (mg)	Dose quotidienne totale (mg)
	Min.	Max.	1 fois par jour	
Comprimés	30	< 50	15 mg	15 mg
	≥ 50		20 mg	20 mg

Le poids d'un enfant doit être surveillé et la dose revue régulièrement pour s'assurer que la dose thérapeutique est maintenue.

Durée du traitement
Le traitement par NB-RIVAROXABAN doit durer au moins trois mois chez tous les enfants, sauf ceux de moins de deux ans qui présentent une thrombose liée à un cathéter. La durée du traitement peut être de jusqu'à douze mois en cas de nécessité clinique. Après trois mois, on doit chez tous les enfants évaluer le rapport avantages-risques de la poursuite du traitement en tenant compte du risque de thrombose récurrente par rapport au risque potentiel d'hémorragie.

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

La dose recommandée est d'un comprimé NB-RIVAROXABAN à 20 mg 1 f.p.j., avec des aliments (voir 10.3 Pharmacocinétique – Absorption).

En présence d'une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min), la dose recommandée est de 15 mg 1 f.p.j., avec des aliments (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 athérothrombotiques 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 NB-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 NB-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 NB-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 NB-RIVAROXABAN en présence d'un infarctus aigu du myocarde si le traitement de l'infarctus du myocarde exige une intervention effractive, telle qu'une revascularisation coronaire percutanée ou un pontage aortocoronarien. Il faut aussi envisager d'abandonner le traitement par NB-RIVAROXABAN si un traitement thrombolytique doit être amorcé, car le risque d'hémorragie pourrait être accru. Le traitement des patients qui présentent un infarctus aigu du myocarde doit s'appuyer sur les lignes directrices cliniques actuelles. Chez ces patients, le traitement par NB-RIVAROXABAN peut être repris après une revascularisation, quand l'état clinique le permet, 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 NB-RIVAROXABAN accroît le risque d'hémorragie. Chez un patient traité par l'AAS ou un autre inhibiteur de l'agrégation plaquettaire pour la prévention de l'infarctus du myocarde, NB-RIVAROXABAN doit être administré avec prudence. Une étroite surveillance clinique est recommandée.

Autres situations exigeant un traitement thrombolytique : Le traitement par NB-RIVAROXABAN doit être abandonné en présence d'un AVC ischémique aigu, contre lequel, selon la pratique clinique actuelle, il faut administrer un traitement thrombolytique.

Le traitement par NB-RIVAROXABAN peut être repris plus tard, quand l'état clinique du patient le permet. La mesure du temps de prothrombine, en secondes, au moyen du réactif Neoplastin® peut éclairer les décisions thérapeutiques (voir 7 Mises en garde et précautions – Surveillance et examens de laboratoire).

Administration concomitante des comprimés NB-RIVAROXABAN à 10 mg, 15 mg et 20 mg et d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : L'administration concomitante de NB-RIVAROXABAN et d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire accroît le risque d'hémorragie (voir 7 Mises en garde et précautions- Hémorragie). Si on envisage l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et de comprimés NB-RIVAROXABAN à 10 mg, 15 mg ou 20 mg, il faut procéder à une évaluation minutieuse des avantages possibles compte tenu du risque accru d'hémorragie.

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 ICP avec pose d'endoprothèse doivent recevoir une dose réduite de NB-RIVAROXABAN, soit 15 mg 1 f.p.j. (10 mg 1 f.p.j. chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée [Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min]), en association à un inhibiteur des récepteurs P2Y12 (p. ex. le clopidogrel). Ce schéma thérapeutique est recommandé pendant au maximum douze 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 antiagrégant plaquettaire, il faut porter la dose de rivaroxaban à 20 mg (dose habituelle) chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

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

Insuffisance hépatique

NB-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 d'hémorragie d'importance clinique. Les patients présentant insuffisance hépatique grave ou une hépatopathie chronique ont été exclus des essais cliniques pivots.

Selon les données cliniques limitées sur les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée, il y a une augmentation significative de l'activité pharmacologique. NB-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).

Selon les données limitées sur les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère sans coagulopathie, la réponse pharmacodynamique et la pharmacocinétique sont les mêmes chez ces patients que chez les sujets en bonne santé.

On n'a pas de données cliniques sur les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Tableau 2 – Posologie et administration selon l'état de la fonction rénale chez l'adulte

Clairance de la créatinine Cl_{cr} / 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.	NB-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 ou 20 mg 1 f.p.j			10 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
* Utiliser NB-RIVAROXABAN avec prudence

NB-RIVAROXABAN doit être administré avec prudence chez les patients qui reçoivent des médicaments qui accroissent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban. Le médecin doit soupeser les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer NB-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 (Cl_{cr} de 15 à moins de 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 accroître le risque d'hémorragie. Comme les données cliniques sont limitées, NB-RIVAROXABAN doit être utilisé avec prudence chez ces patients. On n'a pas de données cliniques sur les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min. NB-RIVAROXABAN n'est donc pas recommandé chez ces patients. Il faut abandonner le traitement par NB-RIVAROXABAN si une insuffisance rénale aiguë survient.

Insuffisance rénale (enfants)

Selon des données sur les adultes et des données limitées sur les enfants, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les enfants d'un an et plus qui présentent une insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m^2) (voir 10.3 Pharmacocinétique – Insuffisance rénale*)*.

Faute de données cliniques, NB-RIVAROXABAN n'est pas recommandé chez les enfants d'un an et plus qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2) (voir 7 Mises en garde et précautions – Insuffisance rénale).

Chez les enfants de moins d'un an, la fonction rénale ne doit être évaluée que par le dosage de la créatininémie. Faute de données cliniques, NB-RIVAROXABAN n'est pas recommandé chez les enfants de moins d'un an dont la créatininémie dépasse le 97,5^e percentile (voir 7 Mises en garde et précautions – Insuffisance rénale).

Sexe, race ou poids corporel

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en fonction du sexe ou de la race (voir Sexe, Origine ethnique et Poids corporel).

Chez les enfants, la posologie de NB-RIVAROXABAN est déterminée selon le poids corporel (voir 4 posologie et administration– Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons, les tout-petits, les enfants et les adolescents (moins de 18 ans)).

Personnes âgées (> 65 ans)

Il n'est en général pas nécessaire de modifier la posologie 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 sujets de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité de rivaroxaban n'ont pas été établies pour des indications autres que le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de la TEV récurrente. NB-RIVAROXABAN n'est donc pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans en dehors du traitement de la TEV et de la prévention de la TEV récurrente.

L'innocuité et l'efficacité des comprimés pelliculés de rivaroxaban à 2,5 mg et 10 mg n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans; les comprimés pelliculés NB-RIVAROXABAN à 2,5 mg et 10 mg ne sont donc pas recommandés chez eux.

4.4 Administration

Le comprimé doit être pris avec un liquide.

Les comprimés NB-RIVAROXABAN à 15 mg et 20 mg doivent être pris avec des aliments (voir 10.3 Pharmacocinétique – Absorption).

Il ne faut pas diviser les comprimés de NB-RIVAROXABAN ou utiliser un comprimé de NB-RIVAROXABAN à plus faible concentration chez les enfants qui pèsent moins de 30 kg. Pour les enfants qui sont incapables d'avaler des comprimés entiers de 15 mg ou de 20 mg, veuillez-vous référer à 4.4 Administration, Administration de comprimés écrasés.

Administration de comprimés écrasés

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

Un comprimé NB-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 NB-RIVAROXABAN en aval de l'estomac pour ne pas réduire l'absorption et, partant, l'exposition au médicament. L'administration de comprimés NB-RIVAROXABAN à 15 ou 20 mg écrasés doit être immédiatement suivie d'une alimentation entérale (voir 10.3 Pharmacocinétique – Absorption).

Selon une étude de compatibilité *in vitro*, le 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 silicone.

Aucune étude n'a été menée sur l'administration de comprimés NB-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 NB-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.

- Un comprimé NB-RIVAROXABAN à 10 mg, 15 mg ou 20 mg **une fois** par jour

  Si le patient a oublié de prendre un comprimé NB-RIVAROXABAN, il doit le prendre sans tarder, puis recommencer à prendre un comprimé par jour le lendemain. Si le patient a oublié de prendre un comprimé, il ne doit pas compenser en prenant deux comprimés.

- Un comprimé NB-RIVAROXABAN à 15 mg **deux fois** par jour

  Si le patient a oublié de prendre un comprimé pendant la phase du traitement où il prend un comprimé à 15 mg deux fois par jour, il doit prendre un comprimé sur-le-champ pour 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.

- Un comprimé NB-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 suivante comme prévu. S'il a oublié de prendre un comprimé, il ne doit pas compenser en prenant deux comprimés.

  Le lendemain, l'enfant doit recommencer à prendre le médicament une, deux ou trois fois par jour.

5 Surdose

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

La prise d'une dose excessive de rivaroxaban peut entraîner des complications hémorragiques en raison des propriétés pharmacodynamiques du médicament.

Chez les adultes, dans les rares cas signalés de prise d'une dose de jusqu'à 600 mg, il n'y a pas eu de complications hémorragiques ni d'autres réactions indésirables. 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 n'a toutefois pas de données sur les doses supra thérapeutiques chez les enfants.

Il n'y a pas d'antidote spécifique de NB-RIVAROXABAN. En cas de prise d'une dose excessive de NB-RIVAROXABAN, on peut envisager l'administration de charbon activé pour réduire l'absorption du médicament. L'administration de charbon activé jusqu'à huit heures après la prise d'une dose excessive peut réduire l'absorption de NB-RIVAROXABAN.

Comme le rivaroxaban se lie fortement aux protéines plasmatiques, on ne s'attend pas à ce qu'il soit éliminé par la dialyse (voir 10.3 Pharmacocinétique – Distribution).

Prise en charge des hémorragies

En cas de complications hémorragiques chez un patient recevant NB-RIVAROXABAN, il faut interrompre temporairement le traitement et rechercher la source de l'hémorragie. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures chez les adultes. Chez les enfants, la demi-vie, estimée au moyen de modèles de pharmacocinétique populationnelle, est plus courte (voir 10.3 Pharmacocinétique). Il faut envisager la reprise du traitement antithrombotique, quand la situation clinique le permet, pour réduire convenablement le risque de thrombose sous-jacente.

La prise en charge doit être individualisée selon la gravité et le foyer de l'hémorragie. On doit au besoin administrer un traitement symptomatique convenable, par exemple compression mécanique (p. ex. en cas d'épistaxis grave), hémostase chirurgicale avec interventions de répression de l'hémorragie, remplacement liquidien et soutien hémodynamique ou 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 réprimer l'hémorragie, 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).

On a toutefois actuellement très peu d'expérience de l'administration de ces produits chez des adultes et des enfants recevant le rivaroxaban.

Au cours d'un essai à double insu contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire, un concentré de complexe prothrombique (CCP) non activé administré à six hommes en bonne santé qui avaient déjà reçu rivaroxaban a totalement inversé l'effet anticoagulant de rivaroxaban en 15 minutes, selon des tests de la coagulation. Cette étude pourrait avoir d'importantes conséquences cliniques, mais l'effet du CCP n'a pas encore été confirmé chez les patients présentant une hémorragie active qui ont déjà été traités par rivaroxaban.

Le sulfate de protamine et la vitamine K ne devraient pas influer sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban. On a peu d'expérience de l'administration d'acide tranexamique et aucune expérience de l'administration d'acide aminocaproïque et d'aprotinine chez les adultes qui reçoivent rivaroxaban. On n'a aucune expérience de l'administration de ces médicaments chez les enfants qui reçoivent le rivaroxaban Aucune donnée scientifique ne laisse croire que la desmopressine, un hémostatique général, soit avantageuse chez les personnes traitées par rivaroxaban et on n'a pas d'expérience de son administration chez elles.

Le temps de prothrombine (exprimé 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 temps de prothrombine (au moyen du réactif Neoplastin®) peut être utile pour déterminer si l'activité anticoagulante est excessive. L'INR NE DOIT PAS être utilisé pour évaluer l'effet anticoagulant de rivaroxaban (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et examens de laboratoire et 10.2 Pharmacodynamie).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 3 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé, 2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, laurylsulphate de sodium. L'enrobage pelliculé contient : hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, FD & C jaune #5 et oxyde de fer jaune (2,5 mg), oxyde de fer rouge (10 mg, 15 mg et 20 mg).

Description
Les comprimés de NB-RIVAROXABAN (rivaroxaban) de 2,5 mg: ronds, de couleur jaune, enrobés, débossés avec « RI » sur le dessus et « 2,5 » ci-dessous d'un côté et rien de l'autre côté.

Les comprimés de NB-RIVAROXABAN (rivaroxaban) de 10 mg: ronds, de couleur rouge léger, enrobés, débossés avec "RI" sur le dessus et "10" ci-dessous d'un côté et rien de l'autre côté.

Les comprimés de NB-RIVAROXABAN (rivaroxaban) de 15 mg: ronds, de couleur rouge, enrobés, débossés avec "RI" sur le dessus et "15" ci-dessous d'un côté et rien de l'autre côté.

Les comprimés de NB-RIVAROXABAN (rivaroxaban) de 20 mg: ronds, de couleur rouge-brun, enrobés, débossés avec "RI" sur le dessus et "20" ci-dessous d'un côté et rien de l'autre côté.

Conditionnement:
Les comprimés de NB-RIVAROXABAN (rivaroxaban) de 2,5 mg, de 10 mg et de 15 mg sont disponibles en bouteilles de 100 comprimés.

Les comprimés de NB-RIVAROXABAN (rivaroxaban) de 20 mg sont disponibles en bouteilles de 100, de 250 et 500 comprimés.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

L'abandon prématuré du traitement par tout anticoagulant oral, y compris NB-RIVAROXABAN, accroit le risque d'évènements thrombotiques.

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

Appareil cardiovasculaire

Maladie valvulaire

NB-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 randomisée (GALILEO), le traitement par le rivaroxaban n'a pas eu d'avantage clinique sur le traitement par un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Selon l'analyse en intention de traiter, la mortalité toutes causes confondues et les événements thromboemboliques et hémorragiques ont été plus fréquents chez les patients randomisés pour recevoir le rivaroxaban. Un rapport de causalité entre le rivaroxaban et la mortalité toutes causes confondues n'a pu être démontré.

L'innocuité et l'efficacité de 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 cardite rhumatismale hémodynamiquement significative, surtout une sténose mitrale. Comme on n'a pas de données qui démontrent que le rivaroxaban produit un effet anticoagulant convenable chez les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, qu'ils présentent une fibrillation auriculaire ou non, NB-RIVAROXABAN n'est pas recommandé chez ces patients.

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

Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

NB-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 intervention coronarienne percutanée (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 intervention coronarienne percutanée (ICP) avec pose d'endoprothèse. Les données sur l'efficacité chez ces 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 de NB-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 de NB-RIVAROXABAN à 2,5 mg 2 f.p.j. à l'AAS au cours du mois suivant un AVC (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Appareil digestif

Les comprimés de NB-RIVAROXABAN contiennent du lactose. Les patients qui présentent une intolérance héréditaire au lactose ou au galactose (p. ex. déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose), trouble rare, ne doivent pas prendreNB-RIVAROXABAN .

Système sanguin et lymphatique

L'administration concomitante de NB-RIVAROXABAN avec de puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4, tels que la rifampicine, et la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, des anticonvulsivants, réduit l'exposition au rivaroxaban (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association à NB-RIVAROXABAN, car ils pourraient réduire l'efficacité de rivaroxaban et ainsi rendre l'activité anticoagulante insuffisante (voir Interactions médicament-médicament).

Hémorragie
Comme les autres anticoagulants, NB-RIVAROXABAN doit être prescrit avec prudence quand le risque d'hémorragie est accru. Une hémorragie peut survenir dans n'importe quelle partie de l'organisme pendant le traitement par NB-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 inexpliquée du taux d'hémoglobine ou de la tension artérielle, il faut rechercher un foyer hémorragique. NB-RIVAROXABAN ne doit pas être prescrit à un patient chez qui le risque d'hémorragie est élevé (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

En cas d'hémorragie grave, il faut abandonner le traitement par NB-RIVAROXABAN et rechercher sans tarder le foyer hémorragique.

Une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragie ou d'anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, surtout s'il y a plusieurs facteurs de risque (voir Tableau 4).

Tableau 4 – Facteurs qui accroissent le risque d'hémorragie

Facteurs qui accroissent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban	Insuffisance rénale grave (Cl_{Cr} < 30 mL/min)
	Traitement **par voie générale** concomitant par un puissant inhibiteur **tant** de l'isoenzyme CYP 3A4 **que** de la gp-P
Interactions pharmacodynamiques	AINS
	Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, dont l'AAS, le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor
	Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)
Maladies ou interventions associées à des risques d'hémorragie particuliers	Troubles hémorragiques congénitaux ou acquis
	Thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles plaquettaires
	Hypertension artérielle sévère non maîtrisée
	Maladies ulcéreuses gastro-intestinales évolutives
	Hémorragie digestive récente
	Rétinopathie vasculaire, telle que 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 d'hémorragie pulmonaire
Autres	Âge supérieur à 75 ans

L'administration concomitante d'un médicament qui modifie l'hémostase accroît le risque d'hémorragie. La prudence s'impose chez les patients qui sont aussi traités par des médicaments qui modifient l'hémostase, tels que 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-noradrénaline (IRSN) (voir aussi 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les patients traités par NB-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 un trouble qui justifie l'administration d'un ou deux inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, il faut procéder à une évaluation minutieuse des avantages et des risques possibles avant d'administrer un traitement concomitant par NB-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 athérothrombotiques 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).

NB-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 la prise 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 d'hémorragie majeure (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Comme le prasugrel et le ticagrélor, des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, n'ont pas été étudiés en association à NB-RIVAROXABAN, ils ne sont pas recommandés pour le traitement concomitant.

Les thrombolytiques sont en général à éviter pendant un infarctus aigu du myocarde ou un accident vasculaire cérébral aigu chez les patients traités par le rivaroxaban en raison de l'augmentation prévue du risque d'hémorragie majeure (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Autres situations exigeant un traitement thrombolytique).

Les patients atteints d'une affection maligne peuvent présenter un risque plus élevé d'hémorragie et de thrombose que les patients exempts d'affection maligne. Chez les patients atteints d'une affection maligne qui reçoivent un traitement antithrombotique par le rivaroxaban, le risque d'hémorragie peut être accru, surtout dans l'appareil digestif, les voies génito-urinaires ou l'appareil respiratoire. Il faut évaluer les avantages individuels du traitement antithrombotique et les risques d'hémorragie chez les patients atteints d'un cancer évolutif, en fonction du siège de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie.

Des cas de rupture splénique atraumatique ont été signalés chez des patients prenant des anticoagulants oraux directs, y compris le rivaroxaban, comme complication hémorragique de l'anticoagulation. Il faut évaluer la présence d'une splénomégalie ou d'une rupture splénique atraumatique chez les patients traités par le rivaroxaban qui signalent une douleur dans le quadrant supérieur gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule gauche.

Fonctions hépatiques, biliaires et pancréatiques

Insuffisance hépatique

Les patients qui présentent une hépatopathie significative (p. ex. hépatite aiguë clinique, hépatite chronique active et cirrhose du foie) ont été exclus des essais cliniques. NB-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 d'hémorragie d'importance clinique.

Selon les données limitées sur les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère sans coagulopathie, la réponse pharmacodynamique et la pharmacocinétique sont les mêmes chez ces patients que chez les sujets en bonne santé.

On n'a pas de données cliniques sur les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Surveillance et examens de laboratoire

Le temps de prothrombine (exprimé 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 temps de prothrombine (au moyen du réactif Neoplastin®) peut être utile pour déterminer si l'activité anticoagulante est excessive (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Bien que le traitement par le rivaroxaban produise une augmentation de l'INR, selon le moment de la mesure (voir 10.2 Pharmacodynamie), l'INR ne convient pas pour l'évaluation de l'activité anticoagulante de rivaroxaban. L'INR est étalonné et validé uniquement pour les AVK et ne peut être utilisé pour les autres anticoagulants, y compris NB-RIVAROXABAN.

Aux doses recommandées, NB-RIVAROXABAN modifie le temps de céphaline activé et le Heptest®. Ces tests ne sont pas recommandés pour l'évaluation des effets pharmacodynamiques de NB-RIVAROXABAN (voir 10.2 Pharmacodynamie).

Le passage de la warfarine à NB-RIVAROXABAN ou de NB-RIVAROXABAN à la warfarine allonge le temps de prothrombine mesuré au moyen du réactif Neoplastin® et exprimé en secondes (ou les valeurs de l'INR) davantage que de façon additive (p. ex. l'INR peut atteindre 12) pendant le traitement concomitant, tandis que les effets sur le temps de céphaline activé et le potentiel thrombogène endogène sont additifs (voir 10.2 Pharmacodynamie).

Le rivaroxaban modifie l'activité anti-facteur Xa de façon proportionnelle à la dose. Pour évaluer les effets pharmacodynamiques de rivaroxaban pendant le passage d'un médicament à l'autre, on peut se fonder sur les tests de l'activité anti-facteur Xa, car ils ne sont pas modifiés par la warfarine. Ces tests ne peuvent être utilisés pour l'évaluation des effets pharmacodynamiques de NB-RIVAROXABAN que si on effectue un étalonnage et si on dispose d'étalons et de témoins spécifiques de rivaroxaban (voir 10.2 Pharmacodynamie).

Une surveillance systématique de l'effet anticoagulant de NB-RIVAROXABAN n'est pas nécessaire en pratique clinique, mais dans certaines situations peu fréquentes, telles que surdosage, hémorragie aiguë et chirurgie d'urgence, en cas de suspicion de non-respect du traitement ou dans d'autres circonstances inhabituelles, une évaluation de l'effet anticoagulant du rivaroxaban pourrait être indiquée. La mesure du temps de prothrombine 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.

Considérations périopératoires

Comme tout autre anticoagulant, le rivaroxaban accroît le risque d'hémorragie chez les patients qui subissent une chirurgie ou une autre intervention effractive. Chez ces patients, un arrêt temporaire du traitement par NB-RIVAROXABAN peut être nécessaire.

Chez un patient qui prend aussi des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et qui doit subir une chirurgie élective, si on ne souhaite pas produire d'effet antiplaquettaire, il faut abandonner le traitement par les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire en s'appuyant sur les renseignements thérapeutiques des fabricants.

On a peu de données cliniques sur les patients qui subissent une chirurgie après une fracture de membre inférieur. Ces patients faisaient partie d'un sous-groupe qui n'avait pas été défini au préalable 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 élective de la hanche ou du genou qui n'avaient pas été répartis au hasard pour recevoir un traitement par NB-RIVAROXABAN ou un quelconque traitement pharmacologique standard local.

Phase préopératoire

Chez les patients qui doivent subir une intervention effractive ou chirurgicale, le traitement par NB-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 NB-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 NB-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 médullaire 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 atteinte neurologique à long terme ou une paralysie permanente.

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

Il faut fréquemment rechercher 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 le rivaroxaban à 10 mg. Si des déficits neurologiques sont observés, un diagnostic et un traitement urgents s'imposent.

Le médecin doit soupeser les avantages possibles et les risques avant de procéder à une anesthésie neuraxiale chez un patient qui reçoit ou devra recevoir un anticoagulant pour la thromboprophylaxie et n'administrer NB-RIVAROXABAN à 10 mg que si les avantages l'emportent nettement sur les risques. Si un patient porte une sonde péridurale, il ne faut pas la retirer moins de 18 heures après la dernière prise de NB-RIVAROXABAN. NB-RIVAROXABAN ne doit pas être administré moins de six heures après le retrait de la sonde chez les adultes.

On n'a pas d'expérience clinique de l'administration de rivaroxaban à 15 mg, 20 mg ou 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 potentiel d'hémorragie associé à l'utilisation concomitante de rivaroxaban et de l'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 une sonde péridurale 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 NB-RIVAROXABAN et envisager l'administration d'un anticoagulant parentéral à courte durée d'action chez ces patients.

Phase postopératoire

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

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Après la prise de rivaroxaban par voie orale, il y a un lien direct entre les effets pharmacodynamiques et le degré d'insuffisance rénale (voir 10.3 Pharmacocinétique – Insuffisance rénale).

On doit estimer la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) chez tous les patients avant d'amorcer le traitement par NB-RIVAROXABAN (voir 4 Posologie et administration).

NB-RIVAROXABAN doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min), surtout s'ils reçoivent des médicaments qui accroissent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (voir 4 Posologie et administration – Insuffisance rénale et 9.4 Interactions médicament-médicament).

Le médecin doit soupeser les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer NB-RIVAROXABAN aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée dont la clairance de la créatinine est près du seuil de l'insuffisance rénale grave (Cl_{cr} < 30 mL/min) ou dont l'insuffisance rénale pourrait devenir grave pendant le traitement.

L'utilisation de NB-RIVAROXABAN chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère et modérée qui recevaient aussi un médicament qui était à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, tel que l'érythromycine, a multiplié par 1,8 et 2,0, respectivement, 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 NB-RIVAROXABAN doit être utilisé chez de tels sujets.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl_{cr} de 15 à moins de 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 accroître le risque d'hémorragie. Comme les données cliniques sont limitées, NB-RIVAROXABAN doit être utilisé avec prudence chez ces patients. On n'a pas de données cliniques sur les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min. NB-RIVAROXABAN n'est donc pas recommandé chez ces patients. Il faut abandonner le traitement par NB-RIVAROXABAN si une insuffisance rénale aiguë survient.

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

Faute de données cliniques, NB-RIVAROXABAN n'est pas recommandé chez les enfants qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2).

Néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants
Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a signalé des cas de néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants, sous forme de lésion rénale aiguë, par suite de la prise de rivaroxaban. Chez les patients présentant une altération de la fonction glomérulaire ou des antécédents de maladie rénale, une lésion rénale peut se produire, possiblement par suite d'une anticoagulation excessive et d'hématurie. Quelques cas ont été signalés chez des patients n'ayant aucune maladie rénale préexistante. Il est conseillé de surveiller étroitement, entre autres par une évaluation de la fonction rénale, les patients ayant reçu une anticoagulation excessive, ou présentant une fonction rénale compromise et une hématurie (dont hématurie microscopique).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

Selon les données sur l'animal, NB-RIVAROXABAN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir 2 Contre-indications et 16 Toxicologie non clinique – Toxicologie de la reproduction et du développement).

Si NB-RIVAROXABAN doit être prescrit à une femme en âge de procréation, celle-ci doit éviter de concevoir.

7.1.2 Allaitement

Il n'y a pas de données sur l'administration de rivaroxaban à des femmes qui allaitent. Toutefois, comme NB-RIVAROXABAN passe dans le lait des rates, il 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 et adolencents

Enfants (< 18 ans) : Comme l'innocuité et l'efficacité des comprimés pelliculés 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 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 TEV récurrente. NB-RIVAROXABAN n'est donc pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans en dehors du traitement de la TEV et de la prévention de la TEV récurrente.

On a peu de données sur les enfants présentant une thrombose des sinus veineux cérébraux (TSVC) qui sont atteints d'une infection du système nerveux central. Le risque d'hémorragie doit être évalué avec soin avant et pendant le traitement par NB-RIVAROXABAN.

NB-RIVAROXABAN n'est pas indiqué chez les enfants pesant 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 âges (> 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 produisaient une augmentation de l'exposition systémique au rivaroxaban, et donc du risque d'hémorragie (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 NB-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.

NB-RIVAROXABAN doit être administré avec prudence aux personnes âgées qui reçoivent des médicaments qui accroissent l'exposition systémique à NB-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 de rivaroxaban à 10 mg a été évaluée au cours de trois essais de phase III à double insu, contrôlés par substance active et avec répartition aléatoire (RECORD 1, RECORD 2 et RECORD 3). Au cours de ces essais, 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 du rivaroxaban et 4571 patients l'ont effectivement reçu.

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

Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes
L'innocuité de rivaroxaban a été évaluée au cours de quatre essais de phase III menés auprès de 6790 patients traités pendant jusqu'à 21 mois. Les patients ont reçu du rivaroxaban à raison de 15 mg deux fois par jour pendant trois semaines, puis à raison de :

- 20 mg 1 f.p.j. (essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE) ou
- 20 mg 1 f.p.j. après au moins six mois de traitement de la TVP ou de l'EP (prolongation de l'essai EINSTEIN) ou
- 20 mg ou 10 mg 1 f.p.j. après au moins six 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 EINSTEN 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 effets indésirables entraînant l'abandon de la prise 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 réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE), 6,5 % chez les patients traités par le rivaroxaban et 3,4 % chez ceux du groupe placebo au cours de la 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 au cours de l'essai EINSTEIN CHOICE.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire
Au cours de l'essai pivot à double insu ROCKET AF, mené dans 45 pays, un total de 14 264 sujets présentant une fibrillation auriculaire et exposés à l'AVC et à l'embolie systémique ont été

répartis au hasard pour recevoir le rivaroxaban (7131 sujets) ou la warfarine (7133 sujets). Les patients ont reçu le comprimé de rivaroxaban à 20 mg par voie orale 1 f.p.j. (15 mg par voie orale 1 f.p.j. en présence d'une insuffisance rénale modérée [Cl_{cr} : 30 à 49 mL/min]) ou une dose de warfarine produisant un INR de 2,0 à 3,0. L'innocuité a été évaluée chez les sujets répartis au hasard qui avaient pris au moins une dose du médicament à l'étude. Les analyses de l'innocuité ont porté sur un total de 14 236 sujets, soit 7 111 sujets traités par le rivaroxaban et 7 125 sujets traités par la warfarine. La durée médiane du traitement a été de 19 mois et la durée globale du traitement a été de jusqu'à 41 mois.

L'incidence des effets 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 athérothrombotiques 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 le rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. (9 152 sujets), 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.

Hémorragie

En raison de son mode d'action pharmacologique, le rivaroxaban peut être associé à un risque accru d'hémorragie occulte ou extériorisée de tout tissu ou organe (voir 7 Mises en garde et précautions – Hémorragie et Interactions médicamenteuses). Le risque d'hémorragie peut être accru chez certains patients, par exemple chez ceux qui présentent une hypertension artérielle sévère non maîtrisée et/ou qui prennent un médicament qui modifie l'hémostase (voir Tableau 4). Les signes, les symptômes et la gravité (dont le décès) varient selon le foyer et l'importance de l'hémorragie et/ou de l'anémie. Les manifestations possibles des complications hémorragiques sont faiblesse, pâleur, étourdissements, maux de tête, œdème inexpliqué, dyspnée et choc inexpliqué. Chez certains patients, en raison de l'anémie, on a observé des symptômes d'ischémie cardiaque comme douleur thoracique ou angine de poitrine. Des complications connues des hémorragies graves, telles que syndrome des loges et insuffisance

rénale attribuable à une hypoperfusion, ont été signalées avec le rivaroxaban. Il faut donc tenir compte du risque d'hémorragie quand on évalue l'état clinique de tout patient qui reçoit un anticoagulant.

Des hémorragies majeures ou graves peuvent survenir et, quel qu'en soit le foyer, peuvent être invalidantes, menacer le pronostic vital ou être mortelles.

Comme les profils des effets indésirables des populations de patients auxquelles le 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 (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 athérothrombotiques 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, 2 et 3 (prévention de la TEV après une ATH ou une ATG) – Hémorragies survenues sous traitement (patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, avec décision centrale) chez les patients répartis au hasard pour recevoir du rivaroxaban (à compter de 6 à 8 heures après la chirurgie) ou l'énoxaparine (à compter de 12 heures avant la chirurgie)

		Hémorragie majeure[a] n (%)	Hémorragie majeure, dont hémorragie de la plaie opératoire, associée à une chute du taux d'hémoglobine ou à une transfusion n (%)	Toute hémorragie (majeure ou non) n (%)
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)
	Énoxaparine (N = 2 224) 40 mg par voie sous-cutanée 1 f.p.j. pendant 36 ± 4 jours	2 (0,1)	33 (1,5)	131 (5,9)
	Valeur p	0,18	0,41	0,90
RECORD 2 (ATH)	Rivaroxaban (N = 1 228) 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours	1 (0,1)	23 (1,9)	81 (6,6)
	Énoxaparine (N = 1 229) 40 mg par voie sous-cutanée 1 f.p.j. pendant 12 ± 2 jours	1 (0,1)	19 (1,6)	68 (5,5)
	Valeur p	1,00	0,54	0,273
RECORD 3 (ATG)	Rivaroxaban (N = 1 220) 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 12 ± 2 jours	7 (0,6)	21 (1,7)	60 (4,9)
	Énoxaparine (N = 1 239) 40 mg par voie sous-cutanée 1 f.p.j. pendant 13 ± 2 jours	6 (0,5)	17 (1,4)	60 (4,8)
	Valeur p	0,79	0,52	1,00
Analyses des résultats réunis (RECORD 1, 2 et 3)	Rivaroxaban (N = 4 657)	14 (0,3)	84 (1,8)	274 (5,9)
	Énoxaparine (N = 4 692) 40 mg par voie sous-cutanée 1 f.p.j.	9 (0,2)	69 (1,5)	259 (5,5)
	Valeur p	0,31	0,22	0,48

a Étaient considérées majeures (1) les hémorragies mortelles, (2) les hémorragies d'un organe critique (p. ex. rétropéritonéales, intracrâniennes, intra-oculaires ou intrarachidiennes/ponctions hémorragiques), (3) les hémorragies exigeant une nouvelle opération, (4) les hémorragies cliniquement manifestes et autres que de la plaie opératoire associées à une chute de 2 g/dL ou plus du taux d'hémoglobine ou entraînant la transfusion d'au moins deux unités de sang entier ou de globules rouges concentrés.
Pour de plus amples détails, voir le Tableau 24 and Tableau 26

Tableau 6 – Hémorragies survenues sous traitement et résultats – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, avec décision centrale – Données réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE et données 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)

Hémorragie	Données réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE			Prolongation de l'essai EINSTEIN		Essai EINSTEIN CHOICE		
	Rivaroxaban N = 4 130	Énox-AVK N = 4 116	RR (IC de 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 (%)
Hémorragie majeure et hémorragie non majeure cliniquement significative[a]	388 (9,4)	412 (10,0)	0,93 (0,81-1,06) p = 0,27	36 (6,0)	7 (1,2)	27 (2,4)	36 (3,3)	23 (2,0)
Hémorragie majeure[b]	40 (1,0)	72 (1,7)	0,54 (0,37-0,80) p = 0,0018*	4 (0,7)[b]	0	5 (0,4)	6 (0,5)	3 (0,3)
Hémorragie mortelle	3 (< 0,1)	8 (0,2)	-	0	0	0	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Hémorragie intracrânienne	2 (< 0,1)	4 (< 0,1)	-	0	0	0	0	1 (< 0,1)
Hémorragie non mortelle d'un organe critique	10 (0,2)	29 (0,7)	-	0	0	2 (0,2)	4 (0,4)	1 (< 0,1)
Hémorragie intracrânienne	3 (< 0,1)	10 (0,2)	-	0	0	1 (< 0,1)	3 (0,3)	1 (< 0,1)
Hémorragie non mortelle autre que d'un organe critique (chute du taux d'Hb de ≥ 2 g/dL et/ou transfusion de ≥ 2 unités de sang)	27 (0,7)	37 (0,9)	-	4	0	3 (0,3)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Hémorragie digestive	12 (0,3)	20 (0,5)	-	3	0	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Hémorragie non majeure cliniquement significative	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 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'hémorragie majeure était définie comme une hémorragie manifeste associée à une chute de 2 g/dL ou plus du taux d'hémoglobine; entraînant la transfusion d'au moins deux unités de globules rouges concentrés ou de sang entier; d'un organe critique (intracrânienne, intra-oculaire, péricardique, intra-articulaire, intramusculaire avec syndrome des loges, rétropéritonéale); contribuant au décès. Certains sujets de la prolongation de l'essai EINSTEIN ont présenté plus d'une hémorragie.

Voir les définitions qui suivent le Tableau 4.

Selon les données réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE, une hémorragie non majeure cliniquement significative d'une membrane muqueuse est survenue chez 7,2 % des patients traités par rivaroxaban et 6,0 % de ceux traités par l'association énoxaparine-AVK. Une hémorragie majeure d'une membrane muqueuse a été observée chez 0,6 % des patients traités par le rivaroxaban et 0,7 % de ceux traités par l'association énoxaparine-AVK.

Tableau 7 – Délai de survenue de la première hémorragie pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF (prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire) – Analyse de l'innocuité

	Rivaroxaban	**Warfarine**	
	n (%/année)	**n (%/année)**	**RR (IC de 95 %); valeur p**
Hémorragie majeure et hémorragie non majeure cliniquement significative	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96, 1,11); 0,442
Hémorragie majeure[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*
Hémorragie d'un organe critique	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53, 0,91); 0,007*
Hémorragie intracrânienne	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47, 0,94); 0,019*
Hémorragie mortelle	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31, 0,79); 0,003*
Hémorragie non majeure cliniquement significative	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96, 1,13); 0,345

[a] Voir les définitions qui suivent le Tableau 5 et le Tableau 6.

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

Pour de plus amples détails, voir le Tableau 35, le Tableau 37 et le Tableau 38.

Les hémorragies majeures des muqueuses ont été plus courantes dans le groupe traité par le rivaroxaban (2,4 %/année) que dans le groupe traité par la warfarine (1,6 %/année; RR : 1,52 [1,25, 1,83], p < 0,001). La plupart des hémorragies majeures des muqueuses étaient digestives.

Des hémorragies intracrâniennes et des hémorragies digestives hautes ayant entraîné le décès ont respectivement été observées chez 24 patients sur 55 (43,6 %) et 1 patient sur 204 (0,5 %) traités par le rivaroxaban et chez 42 patients sur 84 (50,0 %) 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[a] (analyse en intention de traiter)

Population étudiée	Patients atteints de coronaropathie ou de MAP[b]		
Schéma posologique	**Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. N = 9 152**	**100 mg d'AAS 1 f.p.j. 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 f.p.j. : 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 au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Le Tableau 9 présente les effets indésirables les plus courants survenus sous traitement au cours des trois essais pivots de phase III sur la prévention de la TEV après une ATH ou une ATG élective.

Tableau 9 – Réactions indésirables au médicament survenues sous traitement chez plus de 1 % des patients de tout groupe – Données réunies des essais RECORD 1, 2 et 3 (prévention de la TEV après une ATH ou une ATG) – Analyse des patients chez qui l'innocuité a pu être évaluée[a])

	Rivaroxaban (N=4571)		Enoxaparin (N=4601)	
	n	(%)	n	(%)
Troubles du sang et du système lymphatique Thrombocytose (dont 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 (dont douleur abdominale haute et malaise d'estomac)	88	(1,93)	88	(1,91)
Dyspepsie (dont 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 du point d'administration				
Fièvre	420	(9,19)	427	(9,28)
Perte générale de force et d'énergie (dont asthénie et fatigue)	56	(1,23)	45	(0,98)
Œdème périphérique	190	(4,16)	160	(3,48)
Lésions, intoxications et complications postopératoires				
Anémie (y compris selon les résultats des épreuves de	263	(5,75)	292	(6,35)
laboratoire)				
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-glutamyl-transférase	74	(1,62)	121	(2,63)
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	35	(0,77)	56	(1,22)
Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os Douleur des membres	74	(1,62)	55	(1,20)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	149	(3,26)	142	(3,09)
Maux de tête	105	(2,30)	96	(2,09)
Syncope (dont perte de conscience)	71	(1,55)	37	(0,80)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Prurit (dont rares cas de prurit généralisé)	97	(2,12)	73	(1,59)
Rash	56	(1,23)	57	(1,24)
Troubles vasculaires				
Hypotension (dont baisse de la tension artérielle)	146	(3,19)	147	(3,19)
Hématome	47	(1,03)	53	(1,15)

Remarque : Incidence = nombre de patients ayant signalé l'effet indésirable/nombre de patients à risque (soit nombre de patients dans la population de référence)
Ne sont donnés que les effets indésirables survenus sous traitement jusqu'à deux jours après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude.

a Commencée après l'administration par voie orale du médicament à l'étude (rivaroxaban ou comprimé placebo apparié)

Le Tableau 10 présente les effets indésirables les plus courants survenus sous traitement qui ont été signalés par les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée au cours des trois essais de phase III sur le traitement de la TEV et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes.

Tableau 10 – Réactions indésirables survenues sous traitement chez plus de 1 % des patients de tout groupe – Données réunies des essais EINSTEIN DVT (11702 DVT) et EINSTEIN PE (11702 PE) et données de la prolongation de l'essai EINSTEIN (11899) et de l'essai EINSTEIN CHOICE (16416)b (traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes) – Analyse de l'innocuité

	Données réunies des essais 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 20 mg (N = 1 107) n (%)	AAS 100 mg (N = 1 131) n (%)
Troubles du sang 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 oculaires							
Hémorragie conjonctivale	39 (0,94)	47 (1,14)	6 (1,00)	0	2 (0,2)	6 (0,5)	4 (0,4)
Troubles gastro-intestinaux							
Hémorragie gingivale	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 du 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)
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)

	Données réunies des essais 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 20 mg (N = 1 107) n (%)**	**AAS 100 mg (N = 1 131) n (%)**
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 de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os							
Douleur des membres	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							
Maux de tête	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
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)

	Données réunies des essais 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 20 mg (N = 1 107) n (%)**	**AAS 100 mg (N = 1 131) n (%)**
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)
Rash	97 (2,35)	89 (2,16)	5 (0,84)	7 (1,19)	5 (,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
Réactions survenues sous traitement (données réunies des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE) = réactions survenues après la répartition aléatoire et jusqu'à deux jours après la prise de la dernière dose du médicament à l'étude
Réactions survenues sous traitement (prolongation de l'essai EINSTEIN) = réactions survenues après la prise de la première dose et jusqu'à deux jours après la prise de la dernière dose du médicament à l'étude

a La ménorragie a été très courante avec le rivaroxaban chez les femmes de moins de 55 ans, selon les données réunies des essais 11702 DVT et 11702 PE.

b Le protocole prévoyait la collecte ciblée des effets indésirables (EI), c'est-à-dire que tous les effets 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 résultats) 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.

c Pas de données pour l'essai Einstein CHOICE, car le dosage de l'AST et de l'ALT n'était pas prévu, mais effectué au besoin au cours de cette étude.

Le Tableau 11 présente les réactions indésirables au médicament les plus courantes survenues sous traitement au cours de l'essai de phase III EINSTEIN Junior sur le traitement de la TEV et la prévention de la TEV récurrente chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons, les tout-petits, les enfants et les adolescents (moins de 18 ans).

Tableau 11 – Réactions indésirables au médicament survenues sous traitement chez au moins 1 % des sujets de tout groupe traité au cours de l'essai de phase III EINSTEIN Junior (14372) – Analyse de l'innocuité

	Rivaroxaban (n = 329)		Médicament de comparaison (n = 162)	
	n	(%)	n	(%)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Risque accru d'ecchymoses	1	(0,3 %)	2	(1,2 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Hémorragie gingivale	10	(3,0 %)	0	0
Troubles généraux et du point d'administration				
Ecchymose au point d'injection	0	0	2	(1,2 %)
Hémorragie au point de piqûre	0	0	4	(2,5 %)
Lésions, intoxications et complications postopératoires				
Contusion	9	(2,1 %)	1	(0,6 %)
Hématome sous-cutané	7	(2,7 %)	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 systèmes d'organes primaire.
Réactions survenues sous traitement = réactions survenues après la randomisation et jusqu'à deux jours après la prise de la dernière dose du médicament à l'étude

Le Tableau 12 présente les réactions indésirables au médicament les plus courantes survenues sous traitement au cours de l'essai pivot de phase III (essai ROCKET AF) sur la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire.

Tableau 12 – Réactions indésirables au médicament survenues sous traitement chez plus de 1 % des sujets de tout groupe traité au cours de l'essai 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 du sang et du système lymphatique				
Anémie	219	(3,08)	143	(2,01)
Troubles oculaires				
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 digestive	100	(1,41)	70	(0,98)
Troubles généraux et du 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 de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os				
Douleur des membres	191	(2,69)	208	(2,92)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	433	(6,09)	449	(6,30)
Maux de tête	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				
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)
Rash	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
Les réactions survenues sous traitement sont celles qui surviennent après la prise de la première dose et jusqu'à deux 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 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) – Analyse de l'innocuité

	Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. (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 et adolescents

L'évaluation de l'innocuité est fondée sur les données sur l'innocuité obtenues au cours de trois essais ouverts contrôlés par substance active, soit deux de phase II et un de phase III, menés auprès de 412 patients de 0 à moins de 18 ans atteint de TEV. Pour ce qui est de l'innocuité, rivaroxaban et le médicament de comparaison ont en général été semblables dans les 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 chez les adultes 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 maux de tête (très courants, 16,7 %), la fièvre (très courante, 11,7 %), l'épistaxis (très courante, 11,2 %), les vomissements (très courants, 10,7 %), la tachycardie (courante, 1,5 %), l'augmentation du taux de bilirubine (courante, 1,5 %) et l'augmentation du taux de bilirubine conjuguée (peu courante, 0,7 %) ont été signalés plus souvent que chez les adultes. Comme chez les adultes, la ménorragie a été observée chez 6,6 % (réaction indésirable courante) chez les adolescentes ayant eu leurs premières règles. La thrombocytopénie, qui a été observée depuis la commercialisation chez les adultes, a été courante (4,6 %) au cours des essais cliniques pédiatriques. Les réactions indésirables au médicament chez les enfants ont surtout été légères ou modérées.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Sauf indication contraire, l'incidence est de 0,1 % à moins de 1 %.

Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG élective

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche, hémorragie des voies gastro-intestinales (dont saignement gingival, hémorragie rectale, hématémèse)

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

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique (≥ 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) (≥ 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 (dont augmentation de la créatinine sérique et du taux d'urée sanguine)

Troubles des voies respiratoires : épistaxis

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : contusion, urticaire (dont 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 de 0,1 % à moins de 1 % (données réunies des essais EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE et de la prolongation de l'essai EINSTEIN). Les sujets des essais EINSTEIN DVT 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 digestive, émission de selles sanglantes, hémorragie hémorroïdaire, méléna, hémorragie buccale, gêne abdominale, douleur abdominale basse, sécheresse de la bouche

Troubles généraux et du 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, anomalie des tests hépatiques, augmentation des 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- glutamyl-transférase, augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang

Troubles du système nerveux : syncope, hémorragie cérébrale et intracrânienne (≥ 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 (≥ 0,0 1% 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 TEV récurrente chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans)

Troubles du sang et du système lymphatique : diathèse hémorragique, risque accru d'ecchymose

Troubles oculaires : hémorragie rétinienne

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

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

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

Infections et infestations : herpès buccal

Lésions, intoxications et complications postopératoires : surdosage accidentel, sous-dosage accidentel, hémorragie au point d'incision, hémorragie opératoire, hémorragie au site de la stomie, hémorragie de la plaie

Investigations : prolongement 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-glutamyl-transférase, augmentation des enzymes hépatiques, prolongation du temps de prothrombine, prise de poids

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

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie

Troubles du système nerveux : étourdissements, maux de tête, paresthésie, crise d'épilepsie

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, rash, 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 oculaires : hémorragie oculaire, hémorragie vitréenne

Troubles gastro-intestinaux : méléna, hémorragie digestive haute, hémorragie hémorroïdaire, émission de selles sanglantes, hémorragie buccale, hémorragie digestive basse, hémorragie anale, hémorragie ulcéreuse gastrique, gastrite hémorragique, hémorragie gastrique, hématémèse, gêne abdominale, douleur abdominale basse, sécheresse de la bouche

Troubles généraux et du point d'administration : malaise

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

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, anaphylaxie (≥ 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, anomalie des tests hépatiques, augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase, augmentation des 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) (≥ 0,01 % à < 0,1 %)

Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os : hémarthrose, hémorragie musculaire (≥ 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 : eczéma allergique, rash prurigineux, rash érythémateux, rash généralisé, 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 athérothrombotiques 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, parodontite, 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 anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques 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 traités par le rivaroxaban et ceux traités par les médicaments de comparaison (voir Tableau 9, Tableau 10 et Tableau 12, ci-dessus).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées après la commercialisation de rivaroxaban. La déclaration de ces réactions étant volontaire et la population, de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence d'une façon fiable ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles du sang et du système lymphatique : agranulocytose, thrombocytopénie

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

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

Troubles rénaux et urinaires : néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonie a éosinophiles

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome de Stevens-Johnson; réactions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Interactions médicamenteuses graves

- Traitement par voie générale concomitant par un puissant inhibiteur tant de l'isoenzyme
  CYP 3A4 que de la glycoprotéine P (gp-P), tel que le cobicistat, le kétoconazole, l'itraconazole,

  le posaconazole et le ritonavir
- 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), telles que l'énoxaparine et la daltéparine
  - dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux, et
  - anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran, l'apixaban et l'édoxaban, sauf quand on passe d'un autre médicament à NB-RIVAROXABAN ou de NB-RIVAROXABAN à un autre médicament.

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. On doit tenir compte des renseignements qui figurent ci-dessous chez les enfants (voir 7 Mises en garde et précautions - Interactions médicamenteuses).

Le rivaroxaban n'inhibe pas et n'induit pas l'isoenzyme CYP 3A4 ni aucune autre des principales isoenzymes du CYP.

L'administration concomitante d'un médicament qui modifie l'hémostase accroît le risque d'hémorragie. La prudence s'impose chez les patients qui sont aussi traités par des médicaments qui modifient l'hémostase, tels que les AINS, l'acide acétylsalicylique et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. En raison du risque accru d'hémorragie, il faut en général éviter l'administration concomitante d'autres anticoagulants (voir 7 Mises en gardes et précautions – Hémorragie).

9.4 Interactions médicament-médicament

NB-RIVAROXABAN est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent **par voie générale** un traitement concomitant par un puissant inhibiteur tant de l'isoenzyme CYP 3A4 **que** de la gp-P, tel que le cobicistat, le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole ou le ritonavir. Ces médicaments peuvent accroître de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (elles peuvent être en moyenne 2,6 fois plus élevées), ce qui peut augmenter le risque d'hémorragie. Le fluconazole, un antifongique azolé qui est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, a moins d'effet sur l'exposition au rivaroxaban et peut donc être administré avec NB-RIVAROXABAN avec prudence (voir 2 Contre-indications et 7 Mises en gardes et précautions – Interactions médicamenteuses).

Au cours de l'essai clinique ROCKET AF, qui a été mené auprès de patients présentant une fibrillation auriculaire, l'hémorragie majeure n'a pas semblé être plus fréquente chez les patients qui recevaient l'amiodarone, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, en association au rivaroxaban.

Avec les médicaments qui produisent une forte inhibition de seulement une des voies d'élimination de NB-RIVAROXABAN, soit l'isoenzyme CYP 3A4 ou la gp-P, on s'attend à une moindre augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban. L'augmentation prévue n'est pas considérée pertinente sur le plan clinique (voir Tableau 6).

Tableau 14 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe et dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire
Antifongique azolé : kétoconazole	EC	L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg 1 f.p.j.), un antifongique azolé et puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P, a multiplié par 2,6 l'ASC moyenne à l'état d'équilibre de rivaroxaban et par 1,7 la Cmax moyenne de rivaroxaban, ce qui a produit des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques de rivaroxaban.	**NB-RIVAROXABAN est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent le kétoconazole par voie générale** (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses et Insuffisance rénale).
cobicistat	ÉC	Le cobicistat est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P. L'administration concomitante de rivaroxaban et de cobicistat peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de rivaroxaban et, partant, une augmentation du risque d'hémorragie.	**NB-RIVAROXABAN est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent le cobicistat par voie générale** (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).
dronédarone	ÉC	Au cours d'une étude de cohorte rétrospective menée à partir de la base de données américaine Truven Health MarketScan, le risque d'hémorragie, surtout d'hémorragie digestive, diagnostiquée 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.	La dronédarone ne doit pas être utilisée avec NB-RIVAROXABAN, car elle peut augmenter l'exposition à NB-RIVAROXABAN en inhibant la gp-P et l'isoenzyme CYP 3A4 et, partant, accroître le risque d'hémorragie.
fluconazole	EC	L'administration de fluconazole (400 mg 1 f.p.j.), inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, a multiplié par 1,4 l'ASC moyenne de rivaroxaban et par 1,3 la C_{max} moyenne de rivaroxaban.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Inhibiteur de protéase :	EC	L'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg 2	**NB-RIVAROXABAN est contre-indiqué chez les patients qui**

ritonavir		f.p.j.), inhibiteur de la protéase du VIH et puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P, a multiplié par 2,5 l'ASC moyenne de rivaroxaban et par 1,6 la C_{max} moyenne de rivaroxaban, ce qui a produit des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques de rivaroxaban.	**reçoivent 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 tid), qui produit une inhibition modérée de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P, a multiplié par 1,3 l'ASC et la C_{max} moyennes de rivaroxaban.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie. Pour les patients présentant une insuffisance rénale, voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions 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 puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et comme un inhibiteur modéré de la gp-P, a multiplié par 1,5 l'ASC moyenne et par 1,4 la C_{max} du rivaroxaban.	L'administration concomitante de NB-RIVAROXABAN et de la clarithromycine peut accroître le risque d'hémorragie, surtout chez les patients qui présentent des troubles sous-jacents ou qui sont âgés. La prudence s'impose.
rifampicine	EC	L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, puissant inducteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P, a réduit d'environ 50 % l'ASC moyenne de rivaroxaban, ce qui a réduit en parallèle les effets pharmacodynamiques de rivaroxaban.	Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association à NB-RIVAROXABAN, car on peut s'attendre à ce qu'ils rendent l'activité anticoagulante insuffisante.
Anticonvulsivants : phénytoïne carbamazépine phénobarbital	T	L'administration concomitante de rivaroxaban et d'autres puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 (p. ex. la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital) peut aussi entraîner une réduction de la concentration plasmatique de rivaroxaban.	Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association à NB-RIVAROXABAN, car on peut s'attendre à ce qu'ils rendent l'activité anticoagulante insuffisante.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	EC	L'administration concomitante de rivaroxaban et de naproxène n'a pas	L'administration concomitante de NB-RIVAROXABAN et de

(AINS) : naproxène		modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique de rivaroxaban. On n'a pas observé de prolongation significative 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.	naproxène peut accroître le risque d'hémorragie. Il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de perte de sang (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 de rivaroxaban et d'AAS accroît le risque d'hémorragie. Il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de perte de sang (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). Chez les sujets de l'essai ROCKET AF, on a déterminé que la prise concomitante d'AAS (presque exclusivement d'une dose de 100 mg ou moins) avec rivaroxaban ou la warfarine était un facteur de risque indépendant d'hémorragie majeure.
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 prolongé d'environ 100 % le temps de saignement médian (écart normal : 2 à 8 minutes). Au cours de ces études, chez 30 à 40 % des sujets ayant reçu tant rivaroxaban que le clopidogrel, le temps de saignement a atteint 45 minutes. Administré seul, rivaroxaban n'avait pas modifié le temps de saignement 4 heures et 2 jours après l'administration. La	L'administration concomitante de rivaroxaban et de clopidogrel accroît le risque d'hémorragie. Il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de perte de sang (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

		pharmacocinétique des deux médicaments n'a pas été modifiée.	
Antithrombotique : énoxaparine	EC	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 la coagulation (temps de prothrombine, temps de céphaline activé). L'énoxaparine n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique de rivaroxaban.	L'administration concomitante de doses de rivaroxaban de 10 mg ou plus et d'autres anticoagulants ou antithrombotiques n'a pas été convenablement étudiée au cours des essais cliniques. En raison du risque accru d'hémorragie, il faut en général éviter d'administrer NB-RIVAROXABAN avec d'autres anticoagulants (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)	T, EC	Au cours du programme de développement clinique de rivaroxaban, les taux d'hémorragies majeures et d'hémorragies non majeures cliniquement significatives ont été plus élevés chez les patients qui prenaient aussi des ISRS ou des IRSN.	Chez les patients traités par rivaroxaban, comme par d'autres anticoagulants, le risque d'hémorragie est accru par la prise concomitante d'ISRS ou d'IRSN, car on a signalé que ceux-ci avaient un effet sur les plaquettes.

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

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

Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques réciproques entre le rivaroxaban et le midazolam (substrat de l'isoenzyme CYP 3A4), la digoxine (substrat de la gp-P) ou l'atorvastatine (substrat de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P).

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Les comprimés NB-RIVAROXABAN à 2,5 mg et 10 mg peuvent être pris avec des aliments ou non. Les comprimés de NB-RIVAROXABAN à 15 et 20 mg doivent être pris avec des aliments. (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 le 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 du rivaroxaban et de puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 (p. ex. le millepertuis commun) peut entraîner une réduction de la concentration plasmatique de rivaroxaban. Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association à NB-RIVAROXABAN, car on peut s'attendre à ce qu'ils rendent l'activité anticoagulante insuffisante.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Bien que divers tests des paramètres de la coagulation (temps de prothrombine, temps de céphaline activé, HepTest®) soient modifiés par le mode d'action de rivaroxaban, on a démontré qu'aucun de ces tests de la coagulation ne permettait d'évaluer de façon fiable l'activité anticoagulante du rivaroxaban après l'administration de rivaroxaban dans les conditions habituelles (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et examens de laboratoire et 10.2 Pharmacodynamie).

Le temps de prothrombine (exprimé en secondes) est modifié par 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 temps de prothrombine (au moyen du réactif Neoplastin®), exprimé en secondes, peut être utile pour déterminer si l'activité anticoagulante est excessive, mais pas l'INR (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et examens 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 X 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 est multipliée par 300 000 par rapport 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 produite par la thrombine.

10.2 Pharmacodynamie

Il y a une corrélation manifeste entre la concentration plasmatique de rivaroxaban et l'importance de l'effet anticoagulant. L'effet maximum (E_{max}) du rivaroxaban sur les paramètres pharmacodynamiques coïncide avec la C_{max}.

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

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

- Le temps de prothrombine, exprimé 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 NB-RIVAROXABAN produise une augmentation de l'INR, selon le moment de la mesure, l'INR ne convient pas pour l'évaluation de l'activité anticoagulante de NB-RIVAROXABAN. L'INR 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 examens de laboratoire).

  Chez les patients qui présentent une hémorragie, la mesure du temps de prothrombine (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 examens de laboratoire).

Les figures ci-dessous présentent les effets relatifs de 20 mg de rivaroxaban 1 f.p.j. sur le temps de prothrombine déterminé au moyen du réactif Neoplastin® (Figure 1) et sur l'INR (Figure 2).

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

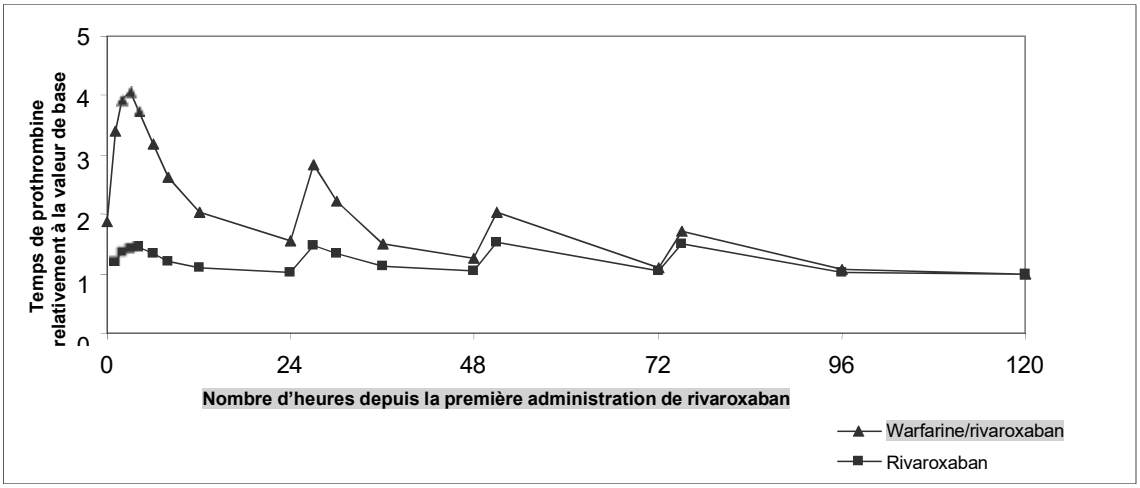
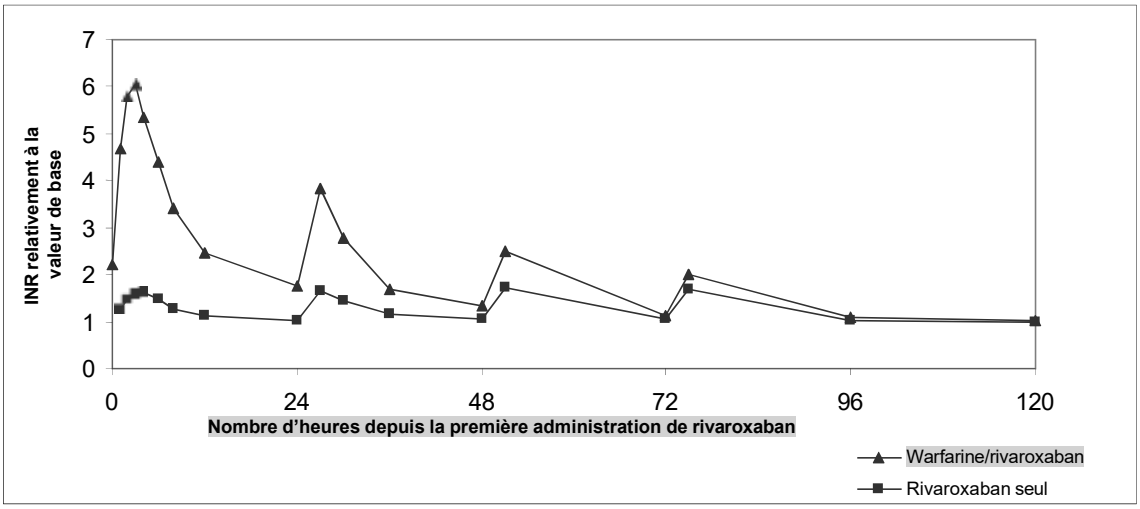


Figure 2 – Prolongation de l'INR : Prolongation relative, exprimée sous forme de médiane du rapport relativement à la valeur de base, produite par l'administration concomitante de warfarine et de rivaroxaban et de rivaroxaban seul après le dernier jour du traitement par la warfarine (jour -1) et 4 jours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



Le Tableau 15 présente l'effet habituel de rivaroxaban sur le temps de prothrombine déterminé au moyen du réactif Neoplastin®. La dose de NB-RIVAROXABAN de 2,5 mg devrait avoir un effet minime sur le temps de prothrombine.

Tableau 15 – Temps de prothrombine (réactif Neoplastin®) en fonction de l'indication après l'administration de rivaroxaban

Indication	Posologie de Rivaroxaban	Concentration plasmatique Cmax (µg/ L)	Concentration plasmatique Cmin (µg/L)	Écart (5e/95e percentile) du temps de prothrombine (Neoplastin®) Cmax	Écart (5e/95e percentile) du temps de prothrombine (Neoplastin®) Cmin
Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG	10 mg 1 f.p.j.	101 (7 à 273)[a]	14 (4 à 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 à 535)[a]	32 (6 à 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 à 313)[b]	57 (18 à 136)[e]	10 à 50 secondes[b]	12 à 26 secondes[e]
	20 mg 1 f.p.j.	249 (184 à 343)[b]	44 (12 à 137)[e]	14 à 40 secondes[b]	11 à 26 secondes[e]

a De 2 à 4 heures après l'administration du médicament (t_{max})
b De 1 à 4 heures après l'administration du médicament (t_{max})
c De 8 à 16 heures après l'administration du médicament (t_{min})
d De 18 à 30 heures après l'administration du médicament (t_{min})
e De 16 à 32 heures après l'administration du médicament (t_{min})

- Le temps de céphaline activé 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 temps de céphaline activé ne convient donc pas pour le suivi des effets pharmacodynamiques. Le coefficient de corrélation pour le temps de céphaline activé 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 le coefficient de corrélation 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.

Prolongation de l'intervalle QT

On n'a pas observé de prolongation 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 trois heures après l'administration de la dose, ni les analyses des intervalles QTcF, QTcI et QT au moment de l'atteinte de la concentration maximale (t_{max}), ni les modifications après l'administration de la dose de l'intervalle QTcF moyen et maximal n'ont mis en évidence de prolongation liée 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 de 95 % correspondants, ont été de moins de 5 millisecondes.

Patients qui subissent une cardioversion
Une étude exploratoire prospective, avec répartition aléatoire, ouverte et multicentrique comportant une évaluation en aveugle 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 de 0,20 % chez les patients recevant le rivaroxaban et 0,41 % chez ceux recevant l'AVK. Le taux d'hémorragie majeure a aussi été faible et semblable dans les deux groupes, soit de 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 avec 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 deux traitements antithrombotiques du point de vue de l'innocuité pendant 12 mois. 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 Cl_{cr} était de 30 à 49 mL/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'AIT ne pouvaient participer à l'essai.

L'événement constituant le critère primaire d'évaluation de l'innocuité, soit l'hémorragie cliniquement significative (événement composite comprenant l'hémorragie majeure selon les critères TIMI, l'hémorragie mineure selon les critères TIMI et l'hémorragie nécessitant des soins médicaux), est survenu chez 109 patients (15,7 %) traités par le rivaroxaban et 167 patients (24,0 %) traités par un AVK (RR de 0,59; IC de 95 % de 0,47 à 0,76; $p < 0,001$). La différence entre les groupes quant au risque d'hémorragie est principalement attribuable au fait qu'il y a eu moins d'hémorragies nécessitant des soins médicaux dans le groupe traité par le rivaroxaban. L'effet du traitement a été uniforme pour les trois composantes du critère composite, mais en raison du petit nombre d'hémorragies majeures et mineures selon les critères TIMI survenues au cours de l'essai, on n'a pas observé de différence significative entre les deux traitements pour ce qui est de ces événements. L'événement constituant le critère d'évaluation secondaire (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 cinq patients traités par le rivaroxaban et quatre patients traités par un AVK. Comme le plan de l'étude ne permettait pas de comparer les deux groupes traités du point de vue de l'efficacité, 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 après l'obtention de l'état d'équilibre par 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 peu soluble et son absorption est élevée. Il est facilement absorbé après l'administration par voie orale sous forme de solution (C_{max} atteinte en environ 30 minutes) 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 quasi totale, qu'il soit pris ou non avec des aliments (à des doses de 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 de jusqu'à 10 mg. Le rivaroxaban est rapidement absorbé, la concentration maximum (C_{max}) étant atteinte de deux à quatre 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 NB-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 de 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 des aliments et des comprimés à 2,5 mg et 10 mg pris à jeun est proportionnelle à la dose. Les comprimés NB-RIVAROXABAN à 15 et 20 mg doivent être pris avec des aliments. On a démontré la bioéquivalence entre les granules pour suspension buvable et le comprimé à libération immédiate commercialisé, à la dose de 10 mg prise à jeun et de 20 mg prise en dehors de l'état de jeûne chez des hommes en bonne santé (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les paramètres pharmacocinétiques du rivaroxaban sont linéaires et il ne semble pas y avoir d'accumulation anormale après l'obtention de l'état d'équilibre par l'administration de doses multiples.

La variabilité d'une personne à l'autre (CV) de la pharmacocinétique du rivaroxaban est de 30 à 40 %. Le jour de la chirurgie et le lendemain, la variabilité d'une personne à l'autre 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} [µg/L]	$t_{1/2}$ [h]	ASC [µg*h/L]	Clairance, élimination urinaire	Volume de distribution
Sujets jeunes en bonne santé	environ 114[a]	5 à 9	environ 817	CLsys = environ 10 L/h CLr = 3 à 4 L/h $Pé_{fiu}$ = 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.) $Pé_{fiu}$ = 22 %	N/D (pas de données sur la voie i.v.)

a = de 2 à 4 heures après l'administration du médicament (t_{max})
b = non disponible
ASC = aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps ; $Pé_{fiu}$ = proportion du médicament éliminée sous forme inchangée dans l'urine; CL_{sys} = clairance systémique (après l'administration par voie intraveineuse); CLr = clairance rénale; C_{max} = concentration plasmatique maximum; $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination terminale; t_{max} = délai d'obtention 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 pris par voie orale quand le granulat de rivaroxaban était libéré dans le grêle proximal. L'exposition est réduite encore davantage quand le médicament est libéré dans le grêle distal ou le côlon ascendant. On doit éviter d'administrer le rivaroxaban en aval de l'estomac pour éviter de réduire l'absorption et, partant, l'exposition au médicament.

Au cours d'une étude de biodisponibilité ouverte, comparative, randomisée et comportant trois périodes et trois permutations menée auprès de 44 hommes et femmes en bonne santé , la biodisponibilité (ASC_T et Cmax) du rivaroxaban après l'administration d'un seul comprimé à 20 mg écrasé, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou d'un seul comprimé à 20 mg écrasé, mis en suspension dans de l'eau et administré au moyen d'une sonde NG a été comparable à celle d'un comprimé à 20 mg entier administré par voie orale. Chaque dose de rivaroxaban a été prise avec un repas liquide standardisé. Compte tenu du profil pharmacocinétique prévisible et proportionnel à la dose du rivaroxaban, les données sur la biodisponibilité obtenues 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 la dialyse.

La liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques est entièrement réversible. Comme chez d'autres espèces, le rivaroxaban se retrouve 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) et, sous forme active inchangée, par voie rénale directe (environ un tiers de la dose). Chez toutes les espèces étudiées, la dégradation oxydative du fragment morpholinone (catalysée par les isoenzymes CYP 3A4/CYP 3A5 et CYP 2J2 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'élimination et les profils métaboliques dérivées 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 CYP 3A4/CYP 3A5 et l'isoenzyme CYP 2J2 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'élimination 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 éliminée sous forme inchangée par les reins, par filtration glomérulaire et sécrétion active.

La clairance et l'élimination 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.

Selon des études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat 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 personnes jeunes. La demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 11 à 13 heures chez des personnes âgées.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques ont révélé que, chez les personnes âgées, la demi-vie terminale est plus longue que chez les sujets jeunes en bonne santé (de 11 à 13 heures et de 5 à 9 heures, respectivement), ce qui produit une augmentation de l'exposition à le rivaroxaban (d'environ 50 %). Il se peut que la différence soit attribuable au déclin de la fonction rénale chez les personnes âgées (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insuffisance rénale).

Selon les résultats d'un ensemble d'études de phase I, 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 dans les deux sexes et la demi-vie terminale a été d'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 de 90 % : 1,20 à 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 de 90 % : 0,94 à 1,25) et le t_{max}.

Enfants (< 18 ans)

Le temps de prothrombine (réactif Neoplastin^{MD}), le temps de céphaline activé 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 n'a pas de données pharmacocinétiques sur l'administration de 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 des aliments.

Selon les données *in vitro*, il n'y a pas de différences pertinentes pour ce qui est de la liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques entre les enfants de divers groupes d'âge et les adultes. Le Véé, estimé au moyen d'un modèle de pharmacocinétique populationnelle chez les enfants (de 0 à moins de 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 Véé obtenue au cours de l'étude de phase III EINSTEIN Junior a été de 93 L chez les enfants de 12 à moins de 18 ans (poids corporel médian de 65 kg), 49 L chez les enfants de 6 à moins de 12 ans (poids corporel médian de 31 kg), 29 L chez les enfants de 2 à moins de 6 ans (poids corporel médian de 16 kg) et 14 L chez les enfants de 0 à moins de 2 ans (poids corporel médian de 10 kg pour les enfants de 0,5 à moins de 2 ans et 4 kg pour les enfants de 0 à moins de 0,5 an).

On n'a pas de données particulières aux enfants sur le métabolisme.

La clairance, estimée au moyen d'un modèle de pharmacocinétique populationnelle chez les enfants après l'administration par voie orale de 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 moins de 18 ans (poids corporel médian de 65 kg), 5,0 L/h chez les enfants de 6 à moins de 12 ans (poids corporel médian de 31 kg), 3,4 L/h chez les enfants de 2 à moins de 6 ans (poids corporel médian de 16 kg) et 2,7 L/h chez les enfants de 0 à moins de 2 ans (poids corporel médian de 10 kg pour les enfants de 0,5 à moins de 2 ans et 4 kg pour les enfants de 0 à moins de 0,5 an). La moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination (t1/2) estimée au moyen d'un modèle de pharmacocinétique populationnelle est d'autant plus basse que l'âge est bas : elle est de 4,2 heures chez les adolescents, d'environ 3 h chez les enfants de 2 à 12 ans et de 1,9 et 1,6 heure chez les enfants de 0,5 à moins de 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 produit une exposition au rivaroxaban semblable à celle observée chez les adultes atteints de TVP recevant 20 mg de rivaroxaban une fois par jour. Le Tableau 17 présente les concentrations moyennes géométriques (intervalle de 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 (µg/L) de rivaroxaban à l'état d'équilibre en fonction du schéma posologique et de l'âge – étude de phase III EINSTEIN Junior

Enfants 1 fois par jour								
	N	**12 à < 18 ans**	**N**	**6 à < 12 ans**				
Jour 30, 2,5 à 4 heures après la prise	171	241,5 (105 à 484)	24	229,7 (91,5 à 777)				
Jour 90, 20 à 24 heures après la prise	151	20,6 (5,69 à 66,5)	24	15,9 (3,42 à 45,5)				
2 fois par jour	**N**	**6 à < 12 ans**	**N**	**2 à < 6 ans**	**N**	**0,5 à < 2 ans**		
Jour 30, 2,5 à 4 heures après la prise	36	145,4 (46,0 à 343)	38	171,8 (70,7 à 438)	2	n.c.		
Jour 90, 10 à 16 heures après la prise	33	26,0 (7,99 à 94,9)	37	22,2 (0,25 à 127)	3	10,7 (n.c. à n.c.)		
3 fois par jour	**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 heures après la prise	5	164,7 (108 à 283)	25	111,2 (22,9 à 320)	13	114,3 (22,9 à 346)	12	108,0 (19,2 à 320)
Jour 30, 7 à 8 heures après la prise	5	33,2 (18,7 à 99,7)	23	18,7 (10,1 à 36,5)	12	21,4 (10,5 à 65,6)	11	16,1 (1,03 à 33,6)

n.c. = non calculée

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 µg/L)

Concentration : moyenne géométrique (du 5^{e} au 95^{e} percentile)

Sexe

Il n'y a pas eu de différences d'importance clinique entre les hommes et les femmes pour ce qui est de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie, 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 d'importance clinique entre les Blancs, les Afro-Américains, les Hispaniques, les Japonais et les Chinois pour ce qui est de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie.

Selon une analyse exploratoire, il n'y a pas 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 n'a pas de données cliniques sur 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 multipliée par 1,08 selon l'ASC et par 0,98 selon l'E_{max}), de la prolongation du temps de prothrombine (multiplication par 1,02 selon l'ASC et par 1,06 selon 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 selon l'$ASC_{(0\text{-}tn)}$ et par 1,2 selon 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 selon l'$ASC_{(0\text{-}tn)}$ ($p < 0,01$) que selon l'Emax ($p < 0,05$). Conformément à ces résultats, il y a eu une différence significative pour ce qui est de la prolongation du temps de prothrombine 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 selon l'$ASC_{(0\text{-}tn)}$ et par 1,4 selon l'E_{max}. Il y a eu une différence statistiquement significative entre les groupes tant selon l'$ASC_{(0\text{-}tn)}$ ($p < 0,0004$) que selon l'Emax ($p < 0,0001$).

Il y a aussi eu une augmentation significative des paramètres pharmacocinétiques chez les patients de la classe B de Child-Pugh par rapport aux volontaires en bonne santé, tant selon l'ASC (multiplication par 2,27 et 2,57 de la concentration totale et de la fraction libre, respectivement) que selon 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 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, 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 temps de prothrombine en l'absence de traitement anticoagulant.

Les modifications 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 d'hémorragie dans ce groupe de patients.

NB-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 d'hémorragie d'importance clinique (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 Tableau 18). Aucun des sujets 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
Prolongation du TP (% 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 maximum; E_{max} = effet maximum

Insuffisance rénale

On n'a pas de données cliniques sur les enfants d'un an et plus qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m^2) ni sur les enfants de moins d'un 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 voie rénale (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'un essai de phase I mené 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 (Cl_{cr} de 50 à 79 mL/min), modérée (Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min) ou grave (Cl_{cr} 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 (Cl_{cr} ≥ 80 mL/min).

Dans ces groupes, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa ($ASC_{(0\text{-}48\ h)}$ 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 a été modifiée par l'insuffisance rénale et l'effet a été encore plus marqué. L'$ASC_{(0\text{-}48\ h)}$ 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 maximum de l'activité du facteur Xa ($ASC_{(0\text{-}48\ h)}$ de l'effet en

fonction du temps) chez ces sujets a été multipliée par 1,0 et 1,3, respectivement. Une analyse des données réunies 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 temps de prothrombine 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 temps de prothrombine 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.

Rien n'a donné à penser qu'il y avait une accumulation importante du médicament chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

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 (Cl_{Cr} ≥ 80 mL/min [n = 8]) et de sujets présentant un degré quelconque d'insuffisance rénale (voir 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
Prolongation du TP (% 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 maximum; E_{max} = effet maximum; Cl_{cr} = 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 CYP 3A4, (500 mg trois fois par jour) a multiplié par 1,8 l'ASC moyenne du rivaroxaban et par 1,6 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 multiplié par 2,0 l'ASC moyenne du rivaroxaban et par 1,6 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). Chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère et modérée, l'inhibition du facteur Xa a été multipliée par 1,2 et 1,4, respectivement, et le temps de prothrombine a été multiplié par 1,7 et 1,75, respectivement.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Garder entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives de manipulation particulières pour ce produit.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : Rivaroxaban

Nom chimique : (5-Chloro-N)-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide.

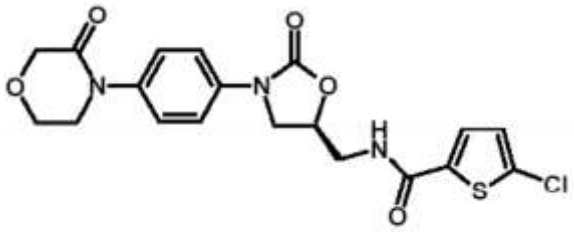
(S)-5-Chlor-N-{2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-ylmetyl}tiophen-2-carbamid.

5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)tiophene-2-carboxamide.

Formule moléculaire : $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

Masse moléculaire : 435.88 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description: Poudre blanche a jaunâtre.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau (7 mg/L, eau pure) et très légèrement soluble dans l'acétone. De même, la solubilité est également considérée comme étant modérément soluble au pH 1-10.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG

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

Essai	Plan	Traitement	Patients
RECORD 1[a]	Patients subissant une ATH répartis au hasard de façon prospective pour recevoir rivaroxaban ou l'énoxaparine; essai à double insu, multinational, comportant deux placebos et visant à démontrer la non- infériorité de rivaroxaban.	**Rivaroxaban** 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours (à compter de 6 à 8 heures après la chirurgie) **Énoxaparine** 40 mg par voie sous-cutanée 1 f.p.j. pendant 36 ± 4 jours (à compter de 12 heures avant la chirurgie)	Répartition aléatoire 4 541 (rivaroxaban : 2 266; énoxaparine : 2 275) Évaluation de l'innocuité 4 433 (rivaroxaban : 2 209; énoxaparine : 2 224) AITm 3 153 (rivaroxaban : 1 595; énoxaparine : 1 558) AITm (TEV majeure) 3 364 (rivaroxaban : 1 686; énoxaparine : 1 678) Per protocole 3 029 (rivaroxaban : 1 537; énoxaparine : 1 492)
RECORD 3[a]	Patients subissant une ATG répartis au hasard de façon prospective pour recevoir rivaroxaban ou l'énoxaparine; essai à double insu, multinational, comportant deux placebos et visant à démontrer la non- infériorité de rivaroxaban	**Rivaroxaban** 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pendant 12 ± 2 jours (à compter de 6 à 8 heures après la chirurgie) **Énoxaparine** 40 mg par voie sous-cutanée 1 f.p.j. pendant 13 ± 2 jours (à compter de 12 heures avant la chirurgie)	Répartition aléatoire 2 531 (rivaroxaban : 1 254; énoxaparine : 1 277) Évaluation de l'innocuité 2 459 (rivaroxaban : 1 220; énoxaparine : 1 239) AITm 1 702 (rivaroxaban : 824; énoxaparine : 878) AITm (TEV majeure) 1 833 (rivaroxaban : 908; énoxaparine : 925) Per protocole 1 631 (rivaroxaban : 793; énoxaparine : 838)

[a] L'âge moyen des sujets des essais RECORD 1 et 3 était respectivement de 63,2 ± 11,4 ans et 67,6 ± 9 ans. Évaluation de l'innocuité = tous les sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude

AITm (analyse en intention de traiter modifiée) = analyse sur les sujets (1) chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, (2) qui avaient subi la chirurgie voulue et (3) chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée

AITm (sur la TEV majeure) = analyse sur les sujets (1) chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, (2) qui avaient subi la chirurgie voulue et (3) chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée en vue de cerner la TEV majeure

Per protocole = analyse sur les sujets (1) chez qui l'AITm 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 il n'y avait pas de manquement majeur au protocole

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

Les essais pivots sur 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 élective de la hanche (ATH) ou du genou (ATG). Sur la foi des données cliniques obtenues au cours des essais de phase II, une dose de 10 mg 1 f.p.j. a été choisie pour tous les essais 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 essais contrôlés, à double insu et avec répartition aléatoire (RECORD 1, 2 et 3).

Essais pivots

Les essais RECORD 1 et 3 étaient des essais multicentriques, multinationaux, prospectifs, avec répartition aléatoire, à double insu et comportant deux placebos menés pour comparer au rivaroxaban à l'énoxaparine (voir Tableau 20). Ils visaient à démontrer la non-infériorité de rivaroxaban et, si la non- infériorité était démontrée, prévoyaient une seconde analyse dont l'objet était de déterminer si l'efficacité de rivaroxaban était supérieure à celle de l'énoxaparine. L'essai RECORD 1 a été mené auprès de patients subissant une ATH élective tandis que l'essai RECORD 3 a été mené auprès de patients subissant une ATG élective. Au cours des deux essais, l'administration de rivaroxaban à 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 la chirurgie, 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 élective est de 30 mg par voie sous-cutanée deux fois par jour, à compter de 12 à 24 heures après la chirurgie. Le principal critère d'évaluation, soit la survenue de toute TEV, était composite, comprenant toute TVP (distale ou proximale), l'embolie pulmonaire (EP) non mortelle et le décès toutes causes confondues. Le principal critère secondaire, soit la survenue d'une TEV majeure, était aussi 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 définis au préalable comprenaient l'incidence de la TVP (toute thrombose, dont proximale et distale) et l'incidence de la TEV symptomatique.

Les hommes et les femmes de 18 ans et plus devant subir une chirurgie élective pouvaient être inscrits aux essais en l'absence d'hémorragie active, de risque élevé d'hémorragie, 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 essais RECORD 1 et 3, les données démographiques et caractéristiques chirurgicales étaient semblables dans les deux groupes, sauf que significativement plus de femmes étaient inscrites à l'essai RECORD 3 (70 % du groupe traité par rivaroxaban et 66 % du groupe traité par l'énoxaparine; p = 0,03). Au cours des deux essais, 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 essais RECORD 1 et 3 pour ce qui est de l'ensemble des TEV. Pour l'analyse primaire de l'efficacité, la différence

d'incidence entre le groupe traité par rivaroxaban et le groupe traité par l'énoxaparine a été estimée, après stratification en fonction du pays, au moyen de la pondération de Mantel-Haenszel et l'intervalle de confiance bilatéral de 95 % correspondant pour les sujets exempts de symptômes a été déterminé. Le test de non-infériorité et le test de supériorité étaient tous deux fondés sur l'intervalle de confiance de 95 %. La non-infériorité était 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.

Tableau 21 – RECORD 1 (ATH) et RECORD 3 (ATG) : Analyse de non-infériorité sur le principal critère composite d'évaluation de l'efficacité (soit toute TEV[a]) et ses composantes –Population per protocole (PP)[b] pendant toute la période de traitement à double insu

	RECORD 1 (ATH)		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 (%)**
Toute 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 et/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)

a Toute TEV = TVP (proximale et/ou distale), EP non mortelle ou décès toutes causes confondues

b PP = analyse sur les sujets (1) chez qui l'AITm 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 il n'y avait pas de manquement majeur 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 essais pivots, l'analyse per protocole portant sur le principal critère d'évaluation a montré que le rivaroxaban administré à raison de 10 mg 1 f.p.j. (à compter de 6 à 8 heures après la chirurgie) n'était pas inférieur à l'énoxaparine administrée à raison de 40 mg par jour (à compter de 12 à 24 heures avant la chirurgie).

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

Tableau 22 – RECORD 1 (ATH) : Analyse de supériorité pour ce qui est de toute 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 modifiée (AITm)[c] pendant toute la durée du traitement à double insu

Paramètre	Rivaroxaban 10 mg		Énoxaparine 40 mg		Réduction du risque absolu[d]	Valeur p	Réduction du risque relatif	Valeur p
	n/N	% (IC de 95 %)	n/N	% (IC de 95 %)	% (IC de 95 %)		% (IC de 95 %)	
Toute 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 %)	p < 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 %)	p < 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 % (-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 et/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	2,0 % (1,4 à 2,8 %)	1,9 % (1,2 à 2,7 %)	< 0,001	--	--
TVP distale seulement	11/1 595	0,7 % (0,3 à 1,2 %)	22/1 558	1,4 % (0,9 à 2,1 %)	0,7 % (0,0 à 1,5 %)	0,04	--	--
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	--	--

a Toute TEV = critère composite comprenant TVP (proximale et/ou distale), EP non mortelle ou décès toutes causes confondues

b TEV majeure = critère composite comprenant TVP proximale, EP non mortelle et décès lié à une TEV

c AITm = analyse sur les sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, qui avaient subi la chirurgie voulue et chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée

d 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 Sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée (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 convenable ait ou non été faite.

Tableau 23 – RECORD 3 (ATG) : Analyse de supériorité pour ce qui est de toute 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 modifiée (AITm)[c] pendant toute la durée du traitement à double insu

Paramètre	Rivaroxaban 10 mg		Énoxaparine 40 mg		Réduction du risque absolu[d]	Valeur p	Réduction du risque relatif	Valeur p
	n/N	% (IC de 95 %)	n/N	% (IC de 95 %)	% (IC de 95 %)		% (IC de 95 %)	
Toute 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 %)	< 0,001	49 % (35 à 61 %)	< 0,001
TEV majeure	9/908	1,0 % (0,5 à 1,9 %)	24/925	2,6 % (1,7 à 3,8 %)	1,6 % (0,4 à 2,8 %)	0,01	62 % (18 à 82 %)	0,016
Décès toutes causes confondues	0/824	0 % (0,0 à 0,5 %)	2/878	0,2 % (0,0 à 0,8 %)	0,2 % (-0,2 à 0,8 %)	0,23	--	--
EP non mortelle	0/824	0 % (0,0 à 0,3 %)	4/878	0,5 % (0,1 à 1,2 %)	0,5 % (0,0 à 1,2 %)	0,06	--	--
TVP (proximale et/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 %)	< 0,001	--	--
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 %)	< 0,001	--	--
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	2,0 % (1,3 à 2,9 %)	1,3 % (0,4 à 2,2 %)	0,005	--	--

a Toute TEV = critère composite comprenant TVP (proximale et/ou distale), EP non mortelle ou décès toutes causes confondues b TEV majeure = critère composite comprenant TVP proximale, EP non mortelle et décès lié à une TEV

c AITm = analyse sur les sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, qui avaient subi la chirurgie voulue et chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée

d 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 Sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée (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 convenable 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 la chirurgie 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. (à compter de 12 heures avant la chirurgie). Au Canada, la posologie approuvée de l'énoxaparine est de 30 mg toutes les 12 heures (à compter de 12 à 24 heures après la chirurgie). Aucune étude définitive n'a été menée pour comparer directement la posologie de l'énoxaparine approuvée au Canada à celle utilisée au cours des essais RECORD 1 et 3 des points de vue de l'innocuité et de l'efficacité.

Le Tableau 24 résume les résultats relatifs aux hémorragies parmi les sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée (3 429 traités par le rivaroxaban et 3 463 traités par l'énoxaparine) au cours des essais pivots (RECORD 1 et 3). Au cours de l'essai RECORD 1, des effets indésirables graves survenus sous traitement et liés au médicament ont été signalés chez 26 (1,2 %) patients traités par le rivaroxaban et 23 (1,0 %) patients traités par l'énoxaparine. Au cours de l'essai RECORD 3, des effets indésirables graves survenus sous traitement et liés au médicament ont été signalés chez 26 (2,1 %) patients traités par le rivaroxaban et 19 (1,5 %) patients traités par l'énoxaparine.

Tableau 24 – Essais RECORD 1 et 3 : Détail des hémorragies survenues sous traitement (patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée)[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 p**	**Rivaroxaban 10 mg 1 f.p.j. N = 1 220**	**Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. N = 1 239**	**Valeur p**
Toute hémorragie n (%) (IC de 95 %)	133 (6,0 %) (5,1 à 7,1 %)	131 (5,9 %) (5,0 à 7,0 %)	0,90	60 (4,9 %) (3,8 à 6,3 %)	60 (4,8 %) (3,7 à 6,2 %)	1,0
Hémorragie majeure[b] n (%) (IC de 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
Hémorragie mortelle[c]	1 (< 0,1 %)[b]	0 (0,0 %)	--	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	--
Hémorragie d'un organe critique n (%)	1 (< 0,1 %)	0 (0,0 %)	--	1 (0,1 %)	2 (0,2 %)	--
Hémorragie exigeant une nouvelle opération n (%)	2 (0,1 %)	1 (< 0,1 %)	--	5 (0,4 %)	4 (0,3 %)	--
Hémorragie cliniquement manifeste et autre que de la plaie opératoire associée à une chute du taux d'hémoglobine n (%)	2 (0,1 %)	1 (< 0,1 %)	--	1 (0,1 %)	0 (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 p**	**Rivaroxaban 10 mg 1 f.p.j. N = 1 220**	**Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. N = 1 239**	**Valeur p**
Hémorragie cliniquement manifeste 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 (0,0 %)	--
Hémorragie non majeure[d] n (%)	128 (5,8 %)	129 (5,8 %)	--	53 (4,3 %)	54 (4,4 %)	--
Hémorragie non majeure cliniquement significative 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 (2,0 %)	24 (1,9 %)	--

a Les patients peuvent avoir présenté plus d'un type d'hémorragie et une hémorragie pouvait tomber dans plus d'une catégorie; les hémorragies survenues sous traitement et confirmées par le comité décisionnel comprenaient celles commençant après le début du traitement par le médicament à l'étude et jusqu'à deux jours après la dernière dose du médicament à l'étude.

b Étaient considérées majeures (1) les hémorragies mortelles, (2) les hémorragies d'un organe critique (p. ex. rétropéritonéales, intracrâniennes, intra-oculaires ou intrarachidiennes/ponctions hémorragiques), (3) les hémorragies exigeant une nouvelle opération, (4) les hémorragies cliniquement manifestes et autres que de la plaie opératoire associées à une chute de 2 g/dL ou plus du taux d'hémoglobine ou entraînant la transfusion d'au moins deux unités de sang entier ou de globules rouges concentrés.

c Survenue avant l'administration de la première dose de rivaroxaban.

d Les hémorragies non majeures étaient celles qui ne répondaient pas aux critères d'hémorragie majeure.

e Hématome excessif de la plaie et hémorragie de la plaie opératoire signalée.

Essai de soutien de phase III

L'essai RECORD 2 était un essai prospectif à double insu, avec répartition aléatoire et comportant deux placebos mené auprès de 2 509 patients (évaluation de l'innocuité : 2 457 patients; analyse en intention de traiter modifiée : 1 733 patients) subissant une ATH. L'objet de l'essai RECORD 2 était d'évaluer la thromboprophylaxie prolongée (35 ± 4 jours) par le rivaroxaban. Son plan, 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 la chirurgie) a été administrée pendant moins de temps (12 ± 2 jours) que le rivaroxaban (10 mg 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours). On ne peut s'appuyer sur cet essai pour comparer l'efficacité de rivaroxaban à celle de l'énoxaparine en raison de la durée différente du traitement par le rivaroxaban et l'énoxaparine.

Tableau 25 – RECORD 2 (ATH) : Analyse de supériorité pour ce qui est de toute 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 modifiée (AITm)[c] pendant toute la durée 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	Valeur p	Réduction du risque relatif	Valeur p
	n/N	% (IC de 95 %)	n/N	% (IC de 95 %)	% (IC de 95 %)		% (IC de 95 %)	
Toute TEV	17/864	2,0 % (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 % (3,0 à 6,0 %)	< 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 et/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 %)	< 0,0001	--	--
TVP distale seulement	9/864	1,0 % (0,5 à 2,0 %)	27/869	3,1 % (2,1 à 4,5 %)	2,0 % (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 2,0 %)	1,0 % (0,3 à 1,8 %)	0,0040	--	--

a Toute TEV = critère composite comprenant TVP (proximale et/ou distale), EP non mortelle ou décès toutes causes confondues b TEV majeure = critère composite comprenant TVP proximale, EP non mortelle et décès lié à une TEV

c AITm = analyse sur les sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, qui avaient subi la chirurgie voulue et chez qui la thromboembolie avait été convenablement évaluée

d 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 Sujets chez qui l'innocuité pouvait être évaluée (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 convenable ait ou non été faite.

Tableau 26 – Essai RECORD 2 (ATH) : Détail des hémorragies survenues sous traitement (patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée)[a]

	Rivaroxaban 10 mg 1 f.p.j. pendant 35 ± 4 jours N = 1 228	Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. pendant 12 ± 2 jours N = 1 229	Valeur p
Toute hémorragie n (%) (IC de 95 %)	81 (6,6 %) (5,3 % à 8,1 %)	68 (5,5 %) (4,3 % à 7,0 %)	0,27
Hémorragie majeure[b] n (%) (IC de 95 %)	1 (0,1 %) (0,0 à 0,5)	1 (0,1 %) (0,0 à 0,5)	1,00
Hémorragie mortelle	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	--
Hémorragie d'un organe critique n (%)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	--
Hémorragie exigeant une nouvelle opération n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	--
Hémorragie cliniquement manifeste et autre que de la plaie opératoire associée à une chute du taux d'hémoglobine n (%)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	--
Hémorragie cliniquement manifeste et autre que de la plaie opératoire entraînant la transfusion de ≥ 2 unités de sang n (%)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	--
Hémorragie non majeure[c] n (%)	80 (6,5 %)	67 (5,5 %)	--
Hémorragie non majeure cliniquement significative n (%)	40 (3,3 %)	33 (2,7 %)	--
Complications hémorragiques de la plaie[d] n (%)	20 (1,6 %)	21 (1,7 %)	--

a Les patients peuvent avoir présenté plus d'un type d'hémorragie et une hémorragie pouvait tomber dans plus d'une catégorie; les hémorragies survenues sous traitement et confirmées par le comité décisionnel comprenaient celles commençant après le début du traitement par le médicament à l'étude et jusqu'à deux jours après la dernière dose du médicament à l'étude.

b Étaient considérées majeures (1) les hémorragies mortelles, (2) les hémorragies d'un organe critique (p. ex. rétropéritonéales, intracrâniennes, intra-oculaires ou intrarachidiennes/ponctions hémorragiques), (3) les hémorragies exigeant une nouvelle opération, (4) les hémorragies cliniquement manifestes et autres que de la plaie opératoire associées à une chute de 2 g/dL ou plus du taux d'hémoglobine ou entraînant la transfusion d'au moins deux unités de sang entier ou de globules rouges concentrés.

c Les hémorragies non majeures étaient celles qui ne répondaient pas aux critères d'hémorragie majeure.

d Hématome excessif de la plaie et hémorragie de la plaie opératoire signalée.

Les résultats de cet essai ont démontré que l'administration prophylactique prolongée (pendant 35 jours) de rivaroxaban à 10 mg 1 f.p.j. avait réduit de façon cliniquement importante la fréquence de toute TEV, de la TEV majeure et de la TEV symptomatique chez les patients ayant subi une ATH, sans augmenter le risque d'hémorragie.

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

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

Essai	Plan	Traitement	Patients
EINSTEIN DVT	Essai multicentrique, avec répartition aléatoire, ouvert et axé 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] Traitement habituel Énoxaparine 2 f.p.j. en association à un AVK, puis AVK seul pendant 3, 6 ou 12 mois[a]	Répartition aléatoire 3 449 (Rivaroxaban : 1731; énox-AVK : 1 718) Évaluation de l'innocuité 3 429 (Rivaroxaban : 1 718; énox-AVK : 1 711) Per protocole 3 096 (Rivaroxaban : 1 525; énox-AVK : 1 571)
EINSTEIN PE			Répartition aléatoire 4 833 (Rivaroxaban : 2 420; énox-AVK : 2 413) Évaluation de l'innocuité 4 817 (Rivaroxaban : 2 412; énox-AVK : 2 405) Per protocole 4 462 (Rivaroxaban : 2 224; énox-AVK : 2 238)
Prolongation de l'essai EINSTEIN	Essai multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et axé 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. pendant 6 ou 12 mois[a]	Répartition aléatoire 1 197 (Rivaroxaban : 602; placebo 594)
EINSTEIN CHOICE	Essai multicentrique, avec répartition aléatoire, comportant deux placebos, contrôlé par substance active (AAS) et axé sur les événements visant à démontrer la supériorité de l'efficacité chez des sujets présentant une TVP et/ou une EP symptomatique	Rivaroxaban 10 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 randomisation : elle était soit de 12 mois, soit de 9 à moins de 12 mois, soit de 6 mois

Évaluation de l'innocuité = sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude AVK = antagoniste de la vitamine K; énox = énoxaparine; AAS = acide acétylsalicylique

Le programme de développement clinique EINSTEIN comportait quatre essais de phase III. Les essais 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'essai 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.

Pouvaient participer à la prolongation de l'essai EINSTEIN les patients atteints de TEV qui avaient été traités par le rivaroxaban ou par l'association énoxaparine-AVK pendant six ou douze mois au cours de l'essai EINSTEIN DVT ou EINSTEIN PE ou qui avaient été traités pendant six à quatorze 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 six à douze 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.

Pouvaient participer à l'essai EINSTEIN CHOICE les patients chez qui la TEV symptomatique était confirmée, qui avaient reçu un traitement anticoagulant pendant six à douze 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 ne pouvaient participer à 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 six à neuf mois.

Au cours des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE, le rivaroxaban a été comparé à la bithérapie habituelle, soit l'énoxaparine et un AVK administrés pendant au moins cinq jours, jusqu'à ce que le rapport TP/INR (temps de prothrombine/rapport normalisé international) soit dans l'intervalle thérapeutique (≥ 2,0), puis un AVK seul à une dose produisant un rapport TP/INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0.

Tableau 28 – Comorbidités et caractéristiques des sujets 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 %
TEV antérieure	19 %	19 %	16 %	18 %
Temps moyen passé dans l'écart 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 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'écart thérapeutique non ajusté. Le temps moyen passé dans l'écart ajusté est de 60 %.

b Temps moyen passé dans l'écart 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**	**RR (IC de 95 %) valeur p**	**Rivaroxaban N = 2 419**	**Énox-AVK N = 2 413**	**RR (IC de 95 %) valeur p**	**Rivaroxaban N = 602**	**Placebo N = 594**	**RR (IC de 95 %) valeur p**
TEV récurrente symptomatique[b]	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)	0,68 (0,44-1,04) p < 0,001[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 (0,2 %)	
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 (1,0 %)	-	23 (1,0 %)	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 symptomatique et mortalité toutes causes confondues	69 (4,0 %)	87 (5,1 %)	0,72 (0,53-0,99) p = 0,044[c]	97 (4,0 %)	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 = 0,027[c]	83 (3,4 %)	96 (4,0 %)	0,85 (0,63-1,14) p = 0,2752[c]	12 (2,0 %)	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
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 %)	-

a Valeur p pour la non-infériorité (unilatérale)

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

c Valeur p pour la supériorité (bilatérale)

n.é. = non évaluée

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

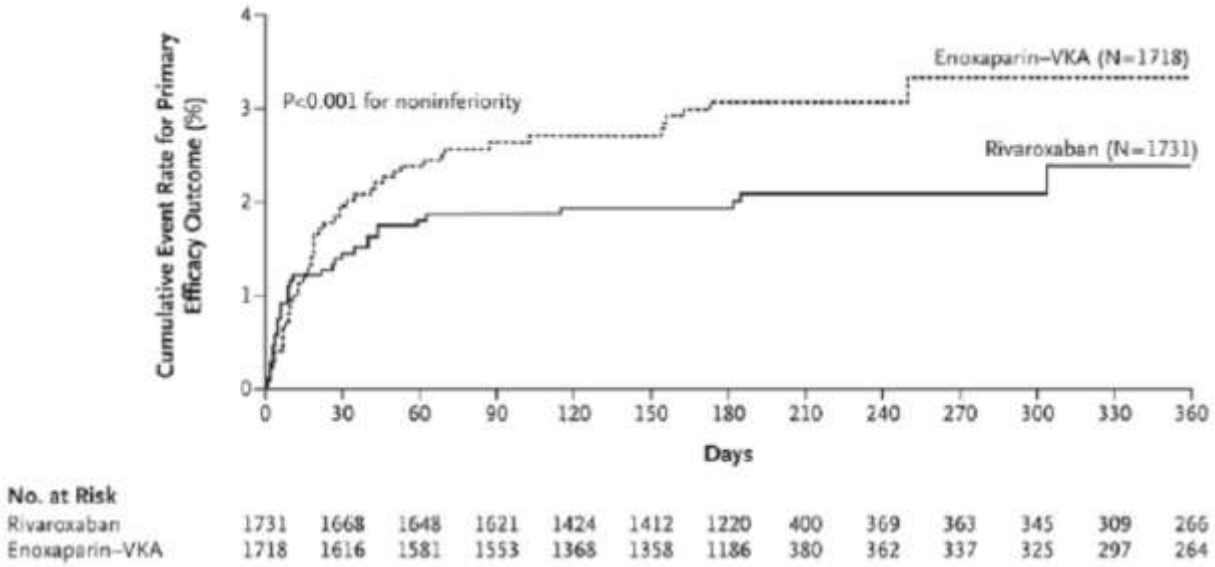
	rivaroxaban 10 mg N = 1 127	rivaroxaban 20 mg N = 1 107	AAS 100 mg N = 1 131	20 mg de rivaroxaban *vs* 100 mg d'AAS RR[a] (IC de 95 %) valeur p	10 mg de rivaroxaban *vs* 100 mg d'AAS RR[a] (IC de 95 %) valeur p
TEV récurrente symptomatique[b]	13 (1,2 %)	17 (1,5 %)	50 (4,4 %)	0,34 (0,20-0,59) p = 0,0001[c]	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 pour la non-infériorité (unilatérale)
b Chez certains patients, il y a eu plus d'un événement.
c Valeur p pour la supériorité (bilatérale)

Essai EINSTEIN DVT

Au cours de l'essai EINSTEIN DVT, on a atteint le principal objectif, qui était de démontrer la non- infériorité de rivaroxaban par rapport à l'association énoxaparine-AVK pour la prévention de la TEV récurrente symptomatique, principal critère d'évaluation (RR de 0,68 [IC de 95 % = 0,44 à 1,04], p < 0,001) (Tableau 29 et Figure 3). Les résultats des analyses per protocole ont été semblables à ceux de l'analyse en intention de traiter. Pour ce qui est du test de supériorité défini au préalable, 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 (hémorragies majeures et hémorragies non majeures cliniquement significatives) et des événements du critère secondaire d'évaluation de l'innocuité (hémorragies majeures) ont été semblables dans les deux groupes (RR de 0,97 [IC de 95 % = 0,76 à 1,22], p = 0,77 et RR de 0,65 [IC de 95 % = 0,33 à 1,30], p = 0,21, respectivement). 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 hémorragies majeures), le RR a été de 0,67 (IC de 95 % = 0,47 à 0,95, valeur p nominale = 0,03) en faveur de 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 ont été comme suit : il y a eu des événements vasculaires pendant le traitement chez 12 patients (0,7 %) traités par rivaroxaban et 14 patients (0,8 %) traités par l'association énoxaparine-AVK (RR de 0,79 [IC de 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 cumulatifs des événements du principal critère d'évaluation de l'efficacité au cours de l'essai EINSTEIN DVT – Population en intention de traiter

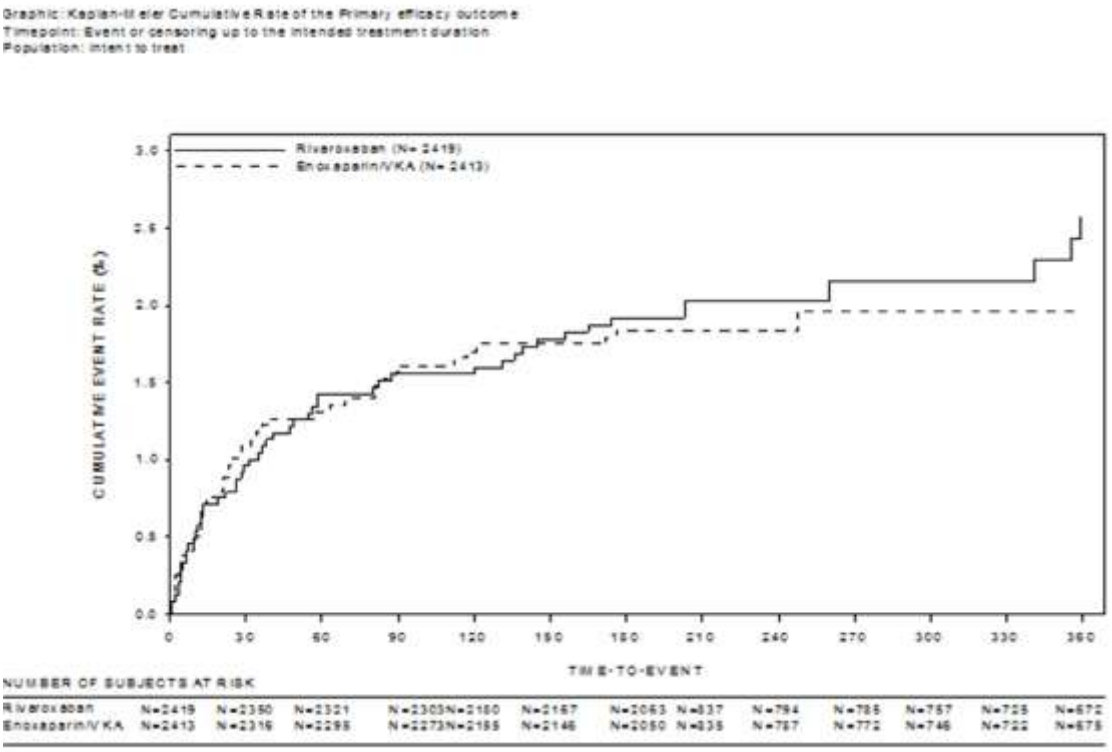


Essai EINSTEIN PE

Au cours de l'essai EINSTEIN PE, on a atteint le principal objectif, qui était de démontrer la non-infériorité de rivaroxaban par rapport à l'association énoxaparine-AVK pour la prévention de la TEV récurrente symptomatique, principal critère d'évaluation de l'efficacité (RR de 1,12 [IC de 95 % : 0,75 à 1,68], p = 0,0026) (Tableau 29 et Figure 4). Les résultats des analyses per protocole ont été semblables à ceux de l'analyse en intention de traiter. Pour ce qui est du test de supériorité défini au préalable, 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 (hémorragies majeures et hémorragies non majeures cliniquement significatives) a été semblable dans les deux groupes (RR de 0,90 [IC de 95 % : 0,76 à 1,07], p = 0,2305). Pour ce qui est des hémorragies majeures, le taux d'incidence a été légèrement en faveur du groupe traité par le rivaroxaban (RR de 0,49 [IC de 95 % : 0,31 à 0,79], p = 0,003).

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 hémorragies majeures), le RR a été de 0,85 ([IC de 95 % : 0,63 à 1,14], p = 0,27) en faveur de 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 ont été comme suit : 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 (RR de 1,04 [IC de 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).

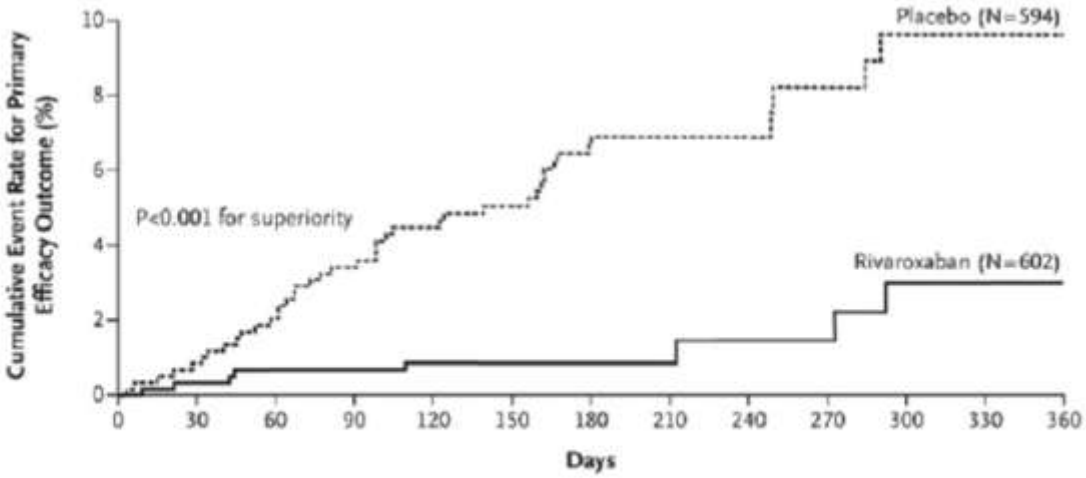
Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier du taux cumulatif des événements du principal critère d'évaluation de l'efficacité au cours de l'essai 11702 PE – Population en intention de traiter



Prolongation de l'essai EINSTEIN

Au cours de la prolongation de l'essai EINSTEIN, le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour ce qui est du principal critère d'évaluation de l'efficacité, le RR ayant été de 0,18 (IC de 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 (hémorragies majeures), 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 hémorragies majeures), le RR a été de 0,28 (IC de 95 % : 0,15 à 0,53), p < 0,001) en faveur de rivaroxaban. Pour ce qui est des autres critères d'évaluation secondaires, les résultats ont été comme suit : il y a eu des événements vasculaires chez 3 patients traités par le rivaroxaban et 4 patients du groupe placebo (RR de 0,74 [IC de 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 cumulatifs des événements du principal critère d'évaluation de l'efficacité au cours de la prolongation de l'essai EINSTEIN



No. at Risk													
Rivaroxaban	602	590	583	573	552	503	482	171	138	132	114	92	81
Placebo	594	582	570	555	522	468	444	164	138	133	110	93	85

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 six à douze 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 ne pouvaient participer à l'essai. La durée du traitement était de jusqu'à douze mois, selon la date individuelle de la répartition aléatoire (médiane : 351 jours). On a comparé 20 mg de rivaroxaban 1 f.p.j. et 10 mg de rivaroxaban 1 f.p.j. à 100 mg d'acide acétylsalicylique 1 f.p.j.

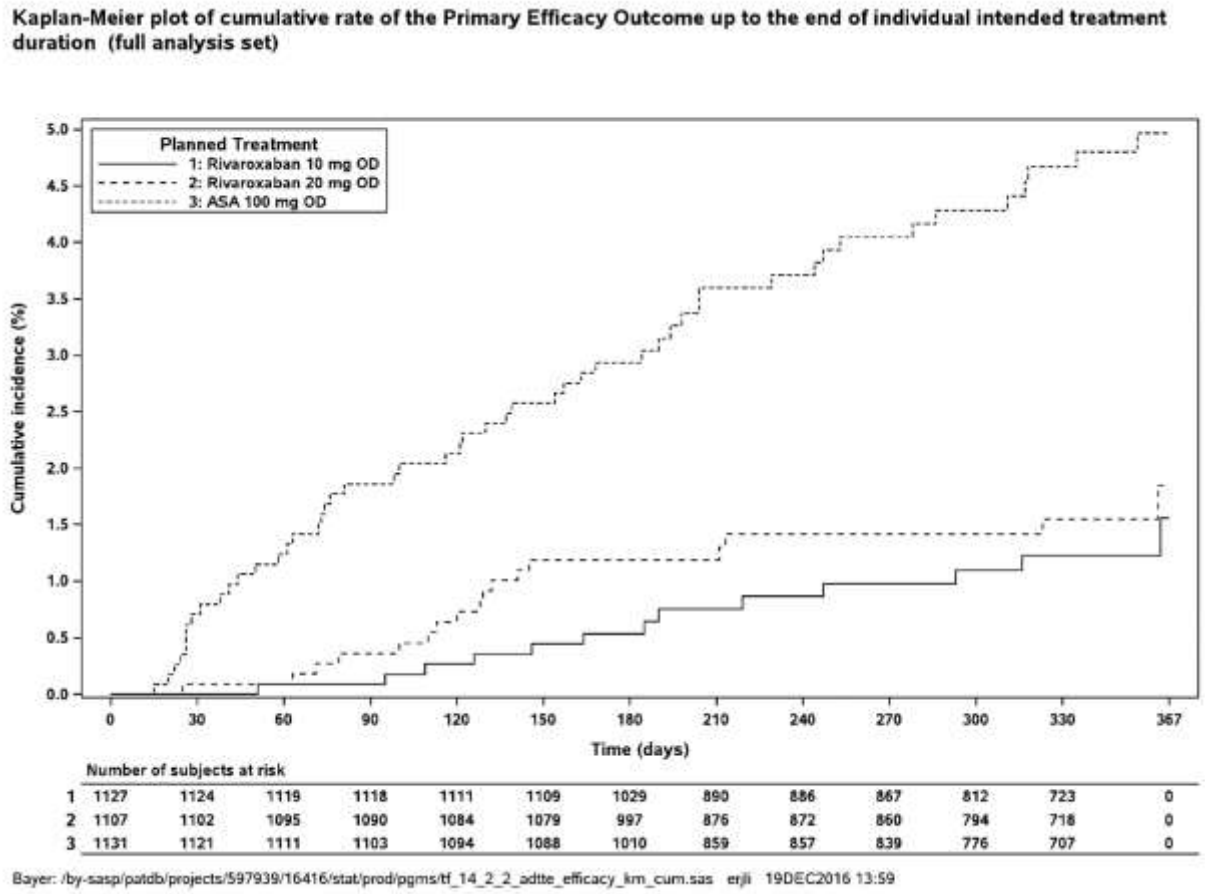
Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la TEV récurrente symptomatique, critère composite comprenant la TVP récurrente ou l'EP mortelle ou non. Le critère secondaire d'évaluation de l'efficacité était aussi composite, comprenant le critère primaire d'évaluation de l'efficacité, l'infarctus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

Au cours de l'essai EINSTEIN CHOICE, la supériorité des doses de rivaroxaban de 20 et 10 mg sur la dose de 100 mg d'acide acétylsalicylique, critère primaire d'évaluation de l'efficacité, a été démontrée. Les doses de rivaroxaban de 20 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 hémorragies, principal critère d'évaluation de l'innocuité, a été semblable chez les patients traités par 20 ou 10 mg de rivaroxaban 1 f.p.j. et chez ceux traités par
100 mg d'acide acétylsalicylique. L'incidence des hémorragies non majeures associées à un

arrêt du traitement de plus de 14 jours, critère secondaire d'évaluation de l'innocuité, a été semblable chez les patients traités par 20 ou 10 mg de rivaroxaban et chez ceux traités par 100 mg d'acide acétylsalicylique. Les résultats ont été les mêmes dans les cas de TEV provoquée que dans les cas de TEV non provoquée (voir Tableau 30).

Une analyse précisée au préalable de l'avantage clinique net (critère primaire d'évaluation de l'efficacité et hémorragies majeures) portant sur les résultats de l'essai EINSTEIN CHOICE a révélé que le rapport des risques (RR) était de 0,44 (intervalle de confiance [IC] de 95 % de 0,27 à 0,71, p = 0,0009) pour 20 mg de rivaroxaban 1 f.p.j. par rapport à 100 mg d'acide acétylsalicylique 1 f.p.j. et de 0,32 (IC de 95 % de 0,18 à 0,55, p < 0,0001) pour 10 mg de rivaroxaban1 f.p.j. par rapport à 100 mg d'acide acétylsalicylique 1 f.p.j.

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



ÉTUDE DE PHASE IV

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

Étude XALIA
En plus du programme de phase III EINSTEIN, on a mené l'étude XALIA, étude de cohorte prospective ouverte et non interventionnelle sur l'innocuité à long terme de rivaroxaban en situation réelle (avec décision centrale concernant les critères d'évaluation, soit la TEV récurrente, l'hémorragie majeure et le décès). Chez les 2 619 patients traités par rivaroxaban, les taux d'hémorragie majeure, 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 de rivaroxaban dans cette population.

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente 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, chez des enfants de 0 à moins de 18 ans, des doses ajustées selon le poids corporel ont produit une exposition au rivaroxaban semblable à celle observée chez des adultes présentant une TVP traitée par 20 mg de rivaroxaban une fois par jour (voir 10.3 Pharmacocinétique).

L'étude de phase III EINSTEIN Junior est une étude clinique multicentrique, ouverte, randomisée et contrôlée par substance active menée auprès de 500 enfants (de 0 à < 18 ans) présentant une TEV aiguë confirmée, soit 276 enfants de 12 à moins de 18 ans, 101 enfants de six à moins de 12 ans, 69 enfants de deux à moins de six ans et 54 enfants de moins de deux 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 une TEV quelconque, dont TVP et 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 moins de 18 ans (76,4 %), la TSVC chez les enfants de six à moins de 12 ans (47,5 %) et de deux à moins de six ans (50,7 %) et la TEV-CVC chez les enfants de moins deux 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 moins de six 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 cinq jours, puis été randomisés dans 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 trois mois de l'étude principale (un mois chez les enfants de moins de deux 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 jusqu'à 12 mois (trois mois chez les enfants de moins de deux ans présentant une TEV-CVC) au total.

L'événement constituant le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la TEV récurrente symptomatique. L'événement constituant le critère primaire d'évaluation de l'innocuité était composite, comprenant l'hémorragie majeure et l'hémorragie non majeure cliniquement significative (HNMCS). 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 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 quatre patients sur 335 (1,2 %) traités par le rivaroxaban et cinq patients sur 165 (3,0 %) recevant le traitement de comparaison (rapport des risques [RR] de 0,40, IC de 95 % de 0,11 à 1,41). L'événement composite comprenant l'hémorragie majeure et l'HNMCS a été signalé chez 10 patients sur 329 (3,0 %) traités le rivaroxaban et 3 patients sur 162 (1,9 %) recevant le traitement de comparaison (RR de 1,58, IC de 95 % de 0,51 à 6,27). L'avantage clinique net défini au préalable (TEV récurrente symptomatique et hémorragies majeures) 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 (RR de 0,30, IC de 95 % de 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 rivaroxaban et 43 patients sur 165 (26,1 %) recevant le traitement de comparaison (rapport de cotes de 1,71, IC de 95 % de 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 (critère primaire d'évaluation de l'efficacité)	4 (1,2 %)	5 (3,0 %)
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 + hémorragie majeure (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 randomisés

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 : hémorragie majeure + HNMCS (critère primaire d'évaluation de l'innocuité)	10 (3,0 %)	3 (1,9 %)
Hémorragie majeure	0 (0,0 %)	2 (1,2 %)
Toute hémorragie survenue sous traitement	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

* Patients visés par l'analyse de l'innocuité, soit tous les enfants randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude
HNMCS = hémorragie non majeure cliniquement significative

Chez les enfants présentant une TEV, le profil d'efficacité et d'innocuité de rivaroxaban a été semblable à celui observé chez les adultes présentant une TVP/EP, mais il y a eu une hémorragie quelconque 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

Essai	Plan	Traitement	Populations
ROCKET AF	essai prospectif multinational à double insu, comportant deux placebos, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles	**Rivaroxaban** 20 mg 1 f.p.j. (15 mg 1 f.p.j. en présence d'une insuffisance rénale modérée [Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min]) **Warfarine** dose produisant un INR de 2,5 (écart : 2,0 à 3,0)	Répartition aléatoire 14 264 (7 131 traités par le rivaroxaban, 7 133 traités par la warfarine) Évaluation de l'innocuité 14 236 (7 111 traités par le rivaroxaban, 7 125 traités par la warfarine) Per protocole 14 054 (7 008 traités par le rivaroxaban, 7 046 traités par la warfarine)

Répartition aléatoire = population en intention de traiter composée des sujets répartis au hasard une seule fois
Évaluation de l'innocuité = l'innocuité a été évaluée chez tous les sujets qui avaient pris au moins une dose du médicament à l'étude
Per protocole = ensemble de la population en intention de traiter, sauf les sujets chez qui il y avait des manquements majeurs prédéfinis au protocole survenus avant l'inscription à l'essai ou au cours de l'essai

Les données sur l'efficacité de rivaroxaban proviennent de l'essai ROCKET AF, essai clinique pivot multicentrique, prospectif, à répartition aléatoire, à double insu, comportant deux placebos et en groupes parallèles ayant comparé, des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité, la prise de rivaroxaban par voie orale 1 f.p.j. à la prise d'une dose ajustée de warfarine chez des patients présentant une fibrillation auriculaire et exposés à l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou à l'embolie systémique. En plus de présenter une fibrillation auriculaire, les patients avaient des antécédents d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT –

ou ischémie cérébrale transitoire [ICT]) ou d'embolie systémique, ou n'avaient jamais subi d'AVC mais présentaient au moins deux des facteurs de risque suivants :

- insuffisance cardiaque clinique et/ou fraction d'éjection ventriculaire gauche d'au plus 35 %
- hypertension
- âge de 75 ans ou plus
- diabète sucré

Les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et les patients présentant une cardite rhumatismale hémodynamiquement significative, surtout une sténose mitrale, ont été exclus de l'essai 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, Maladie valvulaire).

Le principal objectif de l'essai était de démontrer la non-infériorité de rivaroxaban, inhibiteur direct du facteur Xa, par rapport à la warfarine pour la réduction de la fréquence des événements du critère composite, soit l'AVC et l'embolie systémique. Si la non-infériorité était démontrée, un processus par étapes défini au préalable et comportant plusieurs tests était entrepris pour déterminer si rivaroxaban était supérieur à la warfarine pour ce qui est des critères d'évaluation primaires et secondaires.

Le plan de l'essai, le schéma thérapeutique et les groupes de patients sont résumés au Tableau 34 et au 5. Un total de 14 264 patients a été répartis au hasard. La moyenne d'âge des sujets était de 71 ans (écart : 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 de 20 mg 1 f.p.j. (15 mg si une insuffisance rénale modérée était décelée au moment de la présélection) ou une dose ajustée de warfarine (produisant un INR de 2,0 à 3,0). 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 de l'essai ROCKET AF présentaient des troubles comorbides importants (p. ex. prévention secondaire chez 55 % des sujets [antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique]) (voir 4). Chez les patients répartis au hasard pour recevoir la warfarine, le temps passé dans l'écart thérapeutique de 2,0 à 3,0 a été en moyenne de 55 % (64 % chez les sujets nord-américains).

Tableau 34 – Troubles comorbides et caractéristiques des sujets de l'essai ROCKET AF (population en intention de traiter)

Insuffisance cardiaque et/ou fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 %	62 %
Hypertension	91 %
Âge ≥ 75 ans Sexe féminin	44 % 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 satisfaisant pas aux critères d'exclusion)[b]	14 %
Score $CHADS_2$ moyen	3,5
Prise antérieure d'un antagoniste de la vitamine K	62 %
Antécédents d'IM	17 %

a Le total des pourcentages est supérieur à 55 % parce qu'il y avait eu plus d'un événement chez certains sujets.

b Les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et les patients présentant une cardite rhumatismale hémodynamiquement significative, surtout une sténose mitrale, ont été exclus de l'essai ROCKET AF. Les patients présentant d'autres maladies valvulaires, dont sténose aortique et régurgitation aortique et/ou mitrale, ne satisfaisaient pas aux critères d'exclusion.

Population en intention de traiter = 14 264 sujets

Au départ, 36,5 % des patients recevaient un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (AAS), 2,4 % prenaient un anticoagulant autre qu'un antagoniste de la vitamine K (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, 60,0 % prenaient un diurétique, 24,0 % prenaient un antidiabétique oral et 65,5 % prenaient un bêta-bloquant.

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, qui était composite et comprenait la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique dans la population per protocole, selon l'analyse sous traitement (rivaroxaban : 1,71 %/année, warfarine 2,16 %/année, RR : 0,79, IC de 95 % : 0,66 à 0,96, p < 0,001). Comme le rivaroxaban s'était révélé non inférieur, on a aussi, conformément à l'analyse définie au préalable, déterminé s'il était supérieur pour ce qui est des critères d'évaluation primaires 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 (RR : 0,79, IC de 95 % : 0,65 à 0,95, p = 0,015; voir Tableau 35 et Figure 7).

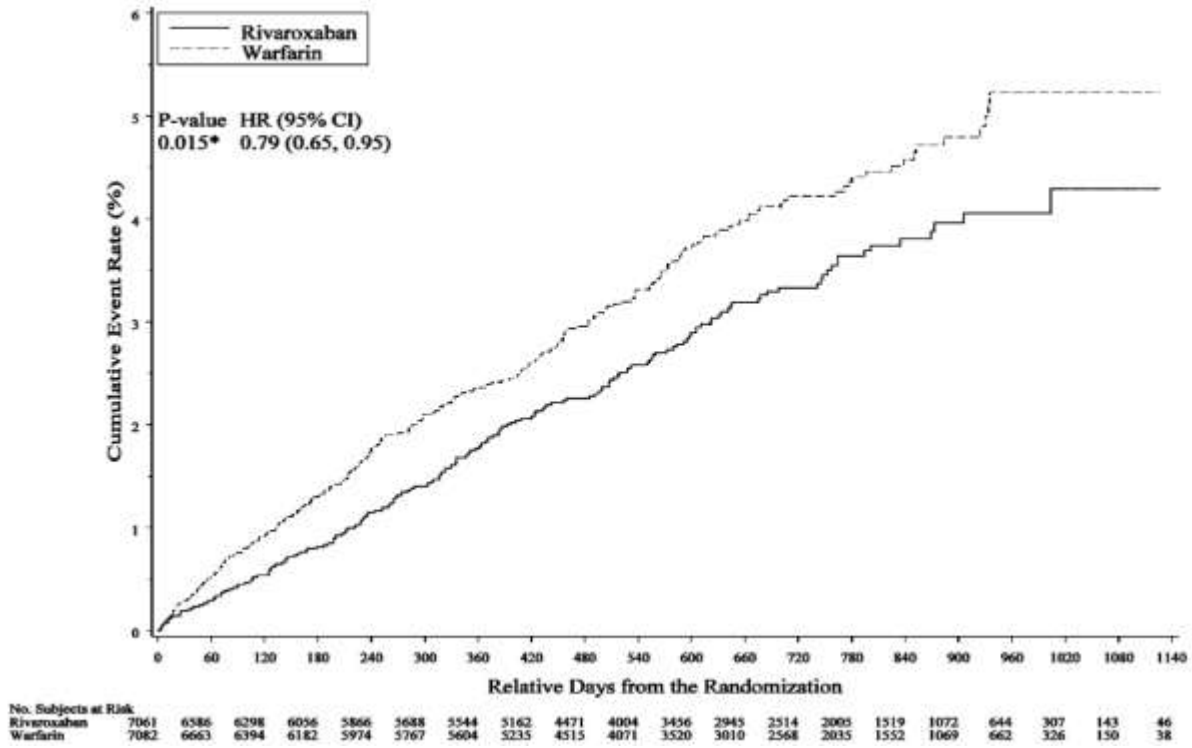
Tableau 35 – Délai de survenue de tout premier AVC ou d'une première embolie systémique pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée

Paramètre	Rivaroxaban (N = 7 061)		Warfarine (N = 7 082)		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n	%/année	n	%/année	RR (IC de 95 %)	Valeur p pour la supériorité
Tout 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*
Tout 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
Embolie systémique	5	0,04	22	0,19	0,23 (0,09, 0,61)	0,003*
Autres critères d'évaluation						
Mortalité 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 des patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée = événements (selon la décision du comité des critères cliniques) survenus pendant le traitement (jusqu'à 2 jours après la dernière dose)
Rapport des risques (IC de 95 %) et valeur p selon le modèle des hasards proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable
Valeur p (bilatérale) du rapport des risques pour la supériorité de rivaroxaban sur la warfarine
* Statistiquement significatif

Si l'analyse de supériorité primaire définie au préalable a porté sur les données obtenues sous traitement chez les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, une analyse en intention de traiter (AIT) 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) (rapport des risques de 0,88; IC de 95 % de 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 de survenue d'un premier AVC quelconque ou de la première embolie systémique au cours de l'essai ROCKET AF (patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, analyse sous traitement) (comprend les doses de 15 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 hémorragies majeures et les hémorragies non majeures cliniquement significatives, la fréquence a été semblable avec le rivaroxaban et avec la warfarine (voir Tableau 36).

Tableau 36– Délai de survenue de la première hémorragie pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée

Paramètre	Rivaroxaban (N = 7 111)		Warfarine (N = 7 125)		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n	%/année	N	%/année	RR (IC de 95 %)	Value p
Hémorragie majeure et hémorragie non majeure cliniquement significative (principal critère d'évaluation de l'innocuité)	1 475	14,91	1 449	14,52	1,03 (0,96, 1,11)	0,442
Hémorragie majeure	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*
Hémorragie d'un organe critique	91	0,82	133	1,18	0,69 (0,53, 0,91)	0,007*
Hémorragie intracrânienne	55	0,49	84	0,74	0,67 (0,47, 0,94)	0,019*
Hémorragie mortelle	27	0,24	55	0,48	0,50 (0,31, 0,79)	0,003*
Hémorragie non majeure cliniquement significative	1 185	11,80	1 151	11,37	1,04 (0,96, 1,13)	0,345

Toutes les analyses sont fondées sur le délai de survenue de la première hémorragie.
Chute du taux d'hémoglobine = chute d'au moins 2 g/dL
Transfusion = au moins deux unités de globules rouges concentrés ou de sang entier
Hémorragie d'un organe critique selon le comité des critères cliniques : intracrânienne, intrarachidienne, intra-oculaire, péricardique, intra-articulaire, intramusculaire avec syndrome des loges, rétropéritonéale
Rapport des risques (IC de 95 %) et valeur p selon le modèle des hasards proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable
Valeur p (bilatérale) du rapport des risques pour la supériorité de rivaroxaban sur la warfarine
* Statistiquement significatif

L'incidence des augmentations des résultats des tests hépatiques a été faible et semblable dans les deux groupes (voir Tableau 37).

Tableau 37 – Incidence des anomalies des examens de laboratoire définies au préalable au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée

Paramètre	Rivaroxaban (N = 7 111)		Warfarine (N = 7 125)		Rivaroxaban p/r à la warfarine
	n/J	%	n/J	%	RR (IC de 95 %)
ALT > 3 x la LSN	203/6 979	2,91	203/7 008	2,90	1,01 (0,83, 1,23)
ALT > 3 x la 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 chez qui l'innocuité pouvait être évaluée; J = nombre de patients pour lesquels on avait les résultats de toutes les examens de laboratoire; BT = bilirubine totale
Rapport des risques (IC de 95 %) : analyse du délai de 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 l'incidence des événements des critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité stratifiés selon le groupe d'âge. Le Tableau 40 et le Tableau 41 présentent l'incidence des événements des critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité stratifiés selon la fonction rénale.

Tableau 38 – Incidence, selon le groupe d'âge, des événements du critère d'évaluation de l'efficacité survenus pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée

	Rivaroxaban		Warfarine		R9ivaroxaban p/r à la warfarine	
	n/J	Incidence (%/année)	n/J	Incidence (%/année)	RR (IC de 95 %)	Valeur p
Tout 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)	-
Tout 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 sur les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée = 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
Rapport des risques (IC de 95 %) et valeur p selon le modèle des hasards proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable
Valeur p (bilatérale) du rapport des risques pour la supériorité de rivaroxaban sur la warfarine
* Statistiquement significatif

Tableau 39 – Incidence, selon le groupe d'âge, des hémorragies survenues pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée

	Rivaroxaban		**Warfarine**		**Rivaroxaban p/r à la warfarine**	
	n/J	**Incidence (%/année)**	**n/J**	**Incidence (%/année)**	**RR (IC de 95 %)**	**Valeur p**
Hémorragie majeure et hémorragie non majeure cliniquement significative (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)	-
Hémorragie majeure						
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)	-
Hémorragie intracrânienne						
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)	-
Hémorragie mortelle						
Tous les patients	27/7 111	0,24	55/7 125	0,48	0,50 (0,31, 0,79)	0,003*

	Rivaroxaban		Warfarine		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n/J	**Incidence (%/année)**	**n/J**	**Incidence (%/année)**	**RR (IC de 95 %)**	**Valeur p**
< 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)	-
Hémorragie non majeure cliniquement significative						
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	11,00	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 sur les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée = 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
Rapport des risques (IC de 95 %) et valeur p selon le modèle des hasards proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable
Valeur p (bilatérale) du rapport des risques pour la supériorité de rivaroxaban sur la warfarine
* Statistiquement significatif

Tableau 40 – Incidence, selon la fonction rénale au début de l'essai, des événements du critère d'évaluation de l'efficacité survenus pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée

	Rivaroxaban		Warfarine		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n/J[a]	Incidence (%/année)	n/J[a]	Incidence (%/année)	RR (IC de 95 %)	Valeur p
Tout 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)	-
Tout 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)	-
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 sur les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée = 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 Cl_{cr} était inférieure à 30 mL/min ou pour qui on n'avait pas la Cl_{cr} initiale ne sont pas compris dans les chiffres correspondant aux sous-groupes de Cl_{cr} (30 à 49 mL/min, 50 à 80 mL/min et > 80 mL/min), mais sont compris dans les chiffres sur tous les patients
Rapport des risques (IC de 95 %) et valeur p selon le modèle des hasards proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable
Valeur p (bilatérale) du rapport des risques pour la supériorité de rivaroxaban sur la warfarine
* Statistiquement significatif

Tableau 41 – Incidence, selon la fonction rénale au début de l'essai, des hémorragies survenues pendant le traitement (jusqu'à deux jours après la dernière dose) au cours de l'essai ROCKET AF – Patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée)

	Rivaroxaban		Warfarine		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n/J[a]	Incidence (%/année)	n/J[a]	Incidence (%/année)	RR (IC de 95 %)	Valeur p
Hémorragie majeure et hémorragie non majeure cliniquement significative (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	341/1 472	18,28	0,98 (0,84, 1,14)	-
50 à 80 mL/min	725/3 313	15,74	719/3 410	15,30	1,04 (0,93, 1,15)	-
> 80 mL/min	412/2 288	12,15	388/2 230	11,42	1,06 (0,92, 1,21)	-
Hémorragie majeure						
Tous les patients	395/7 111	3,60	386/7 125	3,45	1,04 (0,90, 1,20)	0,576
30 à 49 mL/min	99/1 498	4,72	100/1 472	4,72	1,00 (0,76, 1,32)	-
50 à 80 mL/min	183/3 313	3,54	197/3 410	3,72	0,95 (0,78, 1,17)	-
> 80 mL/min	112/2 288	3,02	89/2 230	2,38	1,26 (0,95, 1,67)	-
Hémorragie intracrânienne						
Tous les patients	55/7 111	0,49	84/7 125	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)	-
Hémorragie mortelle						
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)	-
> 80 mL/min	7/2 288	0,19	15/2 230	0,40	0,46 (0,19, 1,14)	-
Hémorragie non majeure cliniquement significative						
Tous les patients	1185/7 111	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)	-

	Rivaroxaban		Warfarine		Rivaroxaban p/r à la warfarine	
	n/J[a]	Incidence (%/année)	n/J[a]	Incidence (%/année)	RR (IC de 95 %)	Valeur p
> 80 mL/min	327/2 288	9,48	321/2 230	9,36	1,01 (0,86, 1,18)	-

Analyse sous traitement sur les patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée = 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 Cl_{cr} était inférieure à 30 mL/min ou pour lesquels on n'avait pas la Cl_{cr} initiale ne sont pas compris dans les chiffres correspondant aux sous-groupes de clairance de la créatinine (30 à 49 mL/min, 50 à 80 mL/min et > 80 mL/min), mais sont compris dans les chiffres sur tous les patients
Rapport des risques (IC de 95 %) et valeur p selon le modèle des hasards proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable
Valeur p (bilatérale) du rapport des risques pour la supériorité de rivaroxaban sur 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 clinique réelle.

Étude XANTUS

En plus de l'étude de phase III ROCKET AF, on a mené l'étude XANTUS, étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle, à une seule branche, post-autorisation et avec décision centrale concernant les critères d'évaluation, soit les événements thromboemboliques et les hémorragies majeures. On y a inscrit 6 785 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire pour étudier la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique hors système nerveux central (SNC) en situation réelle. Le score $CHADS_2$ moyen était de 2,0 chez les sujets de l'étude. L'incidence de l'hémorragie majeure a été de 2,1 pour 100 années-patients; l'incidence de l'hémorragie mortelle a été de 0,2 pour 100 années-patients; l'incidence de l'hémorragie intracrânienne a été de 0,4 pour 100 années-patients et l'incidence de l'AVC ou de l'embolie systémique hors SNC a été de 0,8 pour 100 années-patients. Ces résultats correspondent au profil d'innocuité établi de 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 athérothrombotiques 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 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 42). 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 9). 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[a]		
	Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. N = 9 152 n (%)	**100 mg d'ASA 1 f.p.j. 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
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, ischémique 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 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. 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)

f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; AVC : accident vasculaire cérébral; IM : infarctus du myocarde; CV cardiovasculaire

Tableau 43– Résultats relatifs à l'efficacité et à l'innocuité de l'étude de phase III COMPASS – Analyse de sous-groupes[a]

Schéma thérapeutique	Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. en association à 100 mg d'AAS 1 f.p.j. N = 9 152 n (%)	100 mg d'ASA 1 f.p.j. N = 9 126 n (%)	Rapport des risques (IC de 95 %) valeur p[b]
Coronaropathie*	**N = 8 313**	**N = 8 261**	
Événement-cible primaire composite relatif à l'efficacité : AVC, IM ou décès d'origine CV	347 (4,2 %)	460 (5,6 %)	0,74 (0,65; 0,86) p = 0,00003
Événement-cible primaire relatif à l'innocuité : Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	263 (3,2 %)	158 (1,9 %)	1,66 (1,37; 2,03) p < 0,00001
Avantage clinique net :** AVC, IM, décès d'origine CV ou hémorragie mortelle ou symptomatique d'un organe critique	392 (4,7 %)	494 (6,0 %)	0,78 (0,69; 0,90) p = 0,00032
Coronaropathie avec MAP	**N = 1 656**	**N = 1 641**	
Événement-cible primaire composite relatif à l'efficacité : AVC, IM ou décès d'origine CV	94 (5,7 %)	138 (8,4 %)	0,67 (0,52; 0,87) p = 0,00262
Événement-cible primaire relatif à l'innocuité : Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	52 (3,1 %)	36 (2,2 %)	1,43 (0,93; 2,19) p = 0,09819
Avantage clinique net :** AVC, IM, décès d'origine CV ou hémorragie mortelle ou symptomatique d'un organe critique	101 (6,1 %)	145 (8,8 %)	0,68 (0,53; 0,88) p = 0,00327
Coronaropathie sans MAP	**N = 6 657**	**N = 6 620**	
Événement-cible primaire composite relatif à l'efficacité : AVC, IM ou décès d'origine CV	253 (3,8 %)	322 (4,9 %)	0,77 (0,66; 0,91) p = 0,00232
Événement-cible primaire relatif à l'innocuité : Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	211 (3,2 %)	122 (1,8 %)	1,73 (1,38; 2,16) p = 0,00000
Avantage clinique net :** AVC, IM, décès d'origine CV ou hémorragie mortelle ou symptomatique d'un organe critique	291 (4,4 %)	349 (5,3 %)	0,82 (0,71; 0,96) p = 0,01436
MAP symptomatique*	**N = 2 492**	**N = 2 504**	
Événement cible primaire composite relatif à l'efficacité : AVC, IM, ou décès d'origine CV	126 (5,1 %)	174 (6,9 %)	0,72 (0,57; 0,90) p = 0,00466
Événement-cible primaire relatif à l'innocuité : Hémorragie majeure selon les critères	77 (3,1 %)	48 (1,9 %)	1,61 (1,12; 2,31) p = 0,00890

modifiés de l'ISTH			
Avantage clinique net :** AVC, IM, décès d'origine CV ou hémorragie mortelle ou symptomatique d'un organe critique	140 (5,6 %)	185 (7,4 %)	0,75 (0,60; 0,94) p = 0,01072
MAP sans coronaropathie	**N = 836**	**N = 863**	
Événement cible primaire composite relatif à l'efficacité : AVC, IM, ou décès d'origine CV	32 (3,8 %)	36 (4,2 %)	0,89 (0,55; 1,44) p = 0,63869
Événement-cible primaire relatif à l'innocuité : Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	25 (3,0 %)	12 (1,4 %)	2,19 (1,10; 4,36) p = 0,02225
Avantage clinique net :** AVC, IM, décès d'origine CV ou hémorragie mortelle ou symptomatique d'un organe critique	39 (4,7 %)	40 (4,6 %)	0,99 (0,64; 1,54) p = 0,96349

a Population en intention de traiter, analyses primaires

b Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. par rapport à 100 mg d'AAS une fois par jour; valeur p selon le test de Mantel-Haenszel.

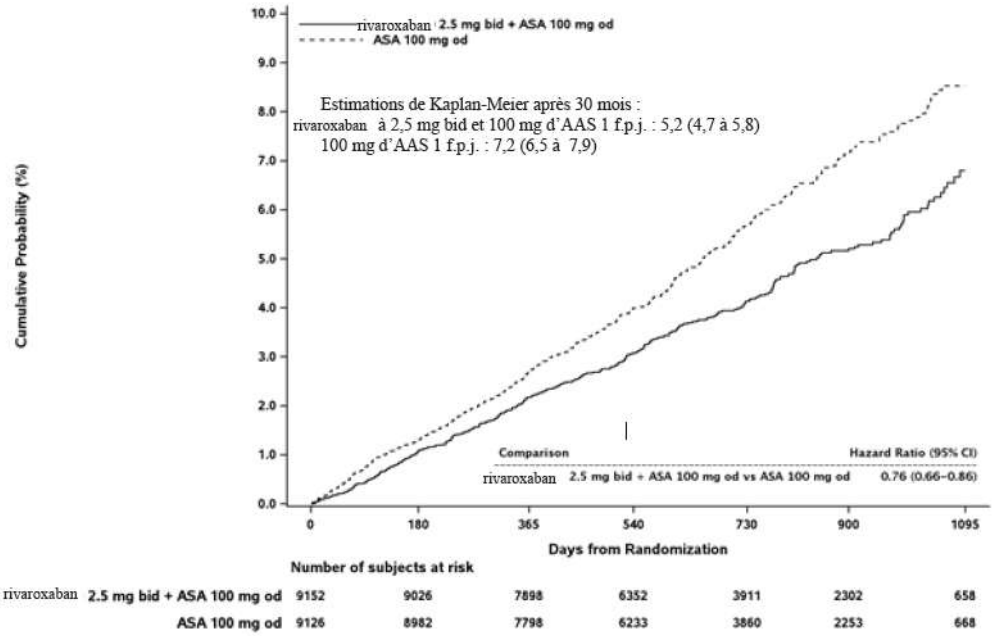
* **REMARQUE :** Il y a un chevauchement partiel entre les sous-populations de sujets de l'étude COMPASS atteints de coronaropathie et de MAP : 65,7 % des patients atteints de MAP souffraient aussi de coronaropathie et 19,8 % des patients atteints de coronaropathie souffraient aussi de MAP.

** L'avantage clinique net rend compte de l'événement-cible composite primaire relatif à l'efficacité de l'étude COMPASS (AVC, IM, décès d'origine CV) et seulement des composantes les plus graves de l'événement-cible primaire relatif à l'efficacité, soit les hémorragies menaçant le pronostic vital selon les critères de l'ISTH (hémorragies mortelles et hémorragies symptomatiques d'une région ou d'un organe critique). L'estimation de l'avantage clinique ne tient pas compte des hémorragies de la plaie opératoire exigeant une nouvelle opération ou des hémorragies menant à l'hospitalisation.

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.

f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; AVC : accident vasculaire cérébral; 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

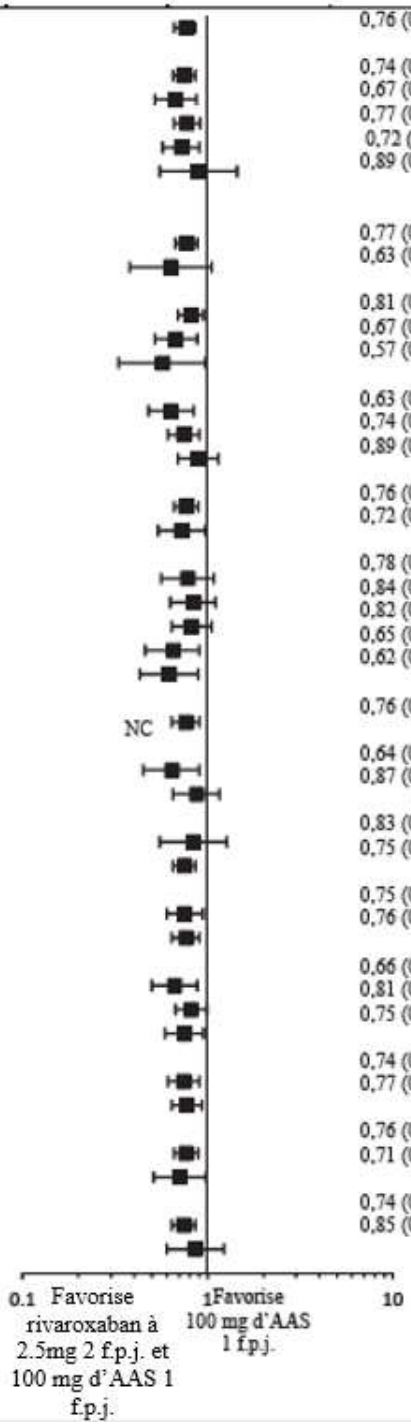


Analyse de sous-groupes de patients

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

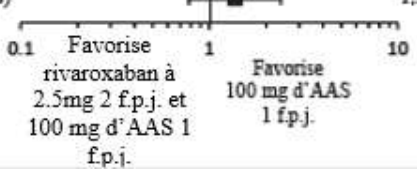
Caractéristique	rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. N^bre de sujets/n^bre total (%)	100 mg d'AAS 1 f.p.j.	RR (IC de 95 %)
Tous les sujets	379/9 152 (4,14 %)	496/9 126 (5,44 %)	0,76 (0,66 à 0,86)
Coronaro.	347/8 313 (4,17 %)	460/8 261 (5,57 %)	0,74 (0,65 à 0,86)
Coronaro. avec MAP	94/1 656 (5,68 %)	138/1 641 (8,41 %)	0,67 (0,52 à 0,87)
Coronaro. sans MAP	253/6 657 (3,80 %)	322/6 620 (4,86 %)	0,77 (0,66 à 0,91)
MAP symptomatique	126/2 492 (5,06 %)	174/2 504 (6,95 %)	0,72 (0,57 à 0,9)
MAP sans coronaro.	32/836 (3,83 %)	36/863 (4,17 %)	0,89 (0,55 à 1,44)
Sténose carotidienne asymptomatique > 50 %			
Non	355/8 535 (4,16 %)	455/8 446 (5,39 %)	0,77 (0,67 à 0,88)
Oui	24/617 (3,89 %)	41/680 (6,03 %)	0,63 (0,38 à 1,05)
Maladie polyvasculaire			
1 lit vasculaire	265/7 078 (3,74 %)	322/7 039 (4,57 %)	0,81 (0,69 à 0,95)
2 lits vasculaires	93/1 613 (5,77 %)	135/1 589 (8,50 %)	0,67 (0,52 à 0,88)
3 lits vasculaires	21/456 (4,58 %)	39/497 (7,85 %)	0,57 (0,33 à 0,97)
Âge			
< 65 ans	79/2 150 (3,67 %)	126/2 184 (5,77 %)	0,63 (0,48 à 0,84)
65 à 74 ans	179/5 087 (3,53 %)	238/5 045 (4,72 %)	0,74 (0,61 à 0,90)
≥ 75 ans	121/1 924 (6,29 %)	132/1 897 (6,96 %)	0,89 (0,69 à 1,14)
Sexe			
Hommes	300/7 093 (4,23 %)	393/7 137 (5,51 %)	0,76 (0,66 à 0,89)
Femmes	79/2 059 (3,84 %)	103/1 989 (5,18 %)	0,72 (0,54 à 0,97)
Région			
Amérique du Nord	63/1 304 (4,83 %)	80/1 309 (6,11 %)	0,78 (0,56 à 1,08)
Amérique du Sud	93/2 054 (4,53 %)	111/2 054 (5,40 %)	0,84 (0,63 à 1,10)
Europe de l'Ouest*	117/2 855 (4,10 %)	141/2 855 (4,94 %)	0,82 (0,64 à 1,05)
Europe de l'Est	59/1 607 (3,67 %)	90/1 604 (5,61 %)	0,65 (0,46 à 0,90)
Asie-Pacifique	47/1 332 (3,53 %)	74/1 304 (5,67 %)	0,62 (0,43 à 0,89)
Race			
Blanche	235/5 673 (4,14 %)	306/5 682 (5,39 %)	0,76 (0,64 à 0,90)
Noire	2/76 (2,63 %)	8/92 (8,7 %)	NC
Asiatique	54/1 451 (3,72 %)	81/1 397 (5,80 %)	0,64 (0,45 à 0,90)
Autre	88/1 952 (4,51 %)	101/1 955 (5,17 %)	0,87 (0,65 à 1,16)
Poids			
≤ 60 kg	41/901 (4,55 %)	45/836 (5,38 %)	0,83 (0,55 à 1,27)
> 60 kg	335/8 241 (4,07 %)	448/8 285 (5,41 %)	0,75 (0,65 à 0,86)
TFGe			
< 60 mL/min	132/2 054 (6,43 %)	177/2 114 (8,37 %)	0,75 (0,60 à 0,94)
≥ 60 mL/min	247/7 094 (3,48 %)	319/7 012 (4,55 %)	0,76 (0,64 à 0,90)
Tabagisme			
Actuel	80/1 944 (4,12 %)	122/1 972 (6,19 %)	0,66 (0,50 à 0,88)
Antérieur	186/4 286 (4,34 %)	224/4 251 (5,27 %)	0,81 (0,67 à 0,99)
Aucun antécédent	113/2 922 (3,87 %)	150/2 903 (5,17 %)	0,75 (0,59 à 0,95)
Diabète			
Oui	179/3 448 (5,19 %)	239/3 474 (6,88 %)	0,74 (0,61 à 0,90)
Non	200/5 704 (3,51 %)	257/5 652 (4,55 %)	0,77 (0,64 à 0,93)
Hypertension			
Oui	317/6 907 (4,59 %)	409/6 877 (5,95 %)	0,76 (0,66 à 0,89)
Non	62/2 245 (2,76 %)	87/2 249 (3,87 %)	0,71 (0,51 à 0,98)
Hypolipidémiant			
Oui	325/8 239 (3,94 %)	428/8 158 (5,25 %)	0,74 (0,64 à 0,86)
Non	54/913 (5,91 %)	68/968 (7,02 %)	0,85 (0,60 à 1,22)



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

Caractéristique	Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j.	100 mg d'AAS 1 f.p.j.	RR (IC de 95 %)
	N[bre] de sujets/n[bre] total (%)		
Tous les sujets	288/9 152 (3,15 %)	170/9 126 (1,86 %)	1,70 (1,40 à 2,05)
Coronarop.	263/8 313 (3,16 %)	158/8 261 (1,91 %)	1,66 (1,37 à 2,03)
Coronaro. avec MAP	52/1 656 (3,14 %)	36/1 641 (2,19 %)	1,43 (0,93 à 2,19)
Coronaro. sans MAP	211/6 657 (3,17 %)	122/6 620 (1,84 %)	1,73 (1,38 à 2,16)
MAP symptomatique	77/2 492 (3,09 %)	48/2 504 (1,92 %)	1,61 (1,12 à 2,31)
MAP sans coronaro.	25/836 (2,99 %)	12/863 (1,39 %)	2,19 (1,10 à 4,36)
Sténose carotidienne aymptomatique > 50 %			
Non	274/8 535 (3,21 %)	157/8 446 (1,86 %)	1,74 (1,43 à 2,12)
Oui	14/617 (2,27 %)	13/680 (1,91 %)	1,18 (0,55 à 2,51)
Maladie polyvasculaire			
1 lit vasculaire	221/7 078 (3,12 %)	128/7 039 (1,82 %)	1,72 (1,39 à 2,14)
2 lits vasculaires	58/1 613 (3,6 %)	33/1 589 (2,08 %)	1,75 (1,14 à 2,68)
3 lits vasculaires	9/459 (1,96 %)	9/497 (1,81 %)	1,06 (0,42 à 2,66)
Âge			
< 65 ans	31/2 150 (1,44 %)	27/2 184 (1,24 %)	1,18 (0,70 à 1,97)
65 à 74 ans	156/5 078 (3,07 %)	96/5 045 (1,90 %)	1,63 (1,26 à 2,10)
≥ 75 ans	101/1 924 (5,25 %)	47/1 897 (2,48 %)	2,12 (1,50 à 3,00)
Sexe			
Hommes	224/7 093 (3,16 %)	142/7 137 (1,99 %)	1,60 (1,29 à 1,97)
Femmes	64/2 059 (3,11 %)	28/1 989 (1, 41 %)	2,22 (1,42 à 3,46)
Région			
Amérique du Nord	59/1 304 (4,52 %)	41/1 309 (3,13 %)	1,45 (0,97 à 2,16)
Amérique du Sud	29/2 054 (1,41 %)	15/2 054 (0,73 %)	1,93 (1,04 à 3,60)
Europe de l'Ouest*	119/2 855 (4,17 %)	69/2 855 (2,42 %)	1,73 (1,29 à 2,33)
Europe de l'Est	28/1 607 (1,74 %)	21/1 604 (1,31 %)	1,32 (0,75 à 2,33)
Asie-Pacifique	53/1 332 (3,98 %)	24/1 304 (1,84 %)	2,21 (1,37 à 3,58)
Race			
Blanche	194/5 673 (3,42 %)	127/5 682 (2,24 %)	1,53 (1,22 à 1,91)
Noire	2/76 (2,63 %)	3/92 (3,26 %)	NC
Asiatique	57/1 451 (3,93 %)	25/1 397 (1,79 %)	2,24 (1,40 à 3,58)
Autre	35/1 952 (1,79 %)	15/1 955 (0,77 %)	2,38 (1,30 à 4,36)
Poids			
≤ 60 kg	34/901 (3,77 %)	11/836 (1,32 %)	2,87 (1,45 à 5,66)
> 60 kg	254/8 241 (3,08 %)	159/8 285 (1,92 %)	1,61 (1,32 à 1,97)
TFGe			
< 60 mL/min	81/2 054 (3,94 %)	57/2 114 (2,70 %)	1,47 (1,05 à 2,07)
≥ 60 mL/min	206/7 094 (2,90 %)	113/7 012 (1,61 %)	1,81 (1,44 à 2,28)
Tabagisme			
Actuel	61/1 944 (3,14 %)	32/1 972 (1,62 %)	1,97 (1,28 à 3,02)
Antérieur	145/4 286 (3,38 %)	95/4 251 (2,23 %)	1,52 (1,17 à 1,96)
Aucun antécédent	82/2 922 (2,81 %)	43/2 903 (1,48 %)	1,90 (1,32 à 2,75)
Diabète			
Oui	110/3 448 (3,19 %)	65/3 474 (1,87 %)	1,70 (1,25 à 2,31)
Non	178/5 704 (3,12 %)	105/5 652 (1,86 %)	1,69 (1,33 à 2,15)
Hypertension			
Oui	222/6 907 (3,21 %)	138/6 877 (2,01 %)	1,61 (1,30 à 1,99)
Non	66/2 245 (2,94 %)	32/2 249 (1,42 %)	2,06 (1,35 à 3,14)
Hypolipidémiant			
Oui	260/8 239 (3,16 %)	148/8 158 (1,81 %)	1,74 (1,42 à 2,13)
Non	28/913 (3,07 %)	22/968 (2,27 %)	1,37 (0,78 à 2,40)



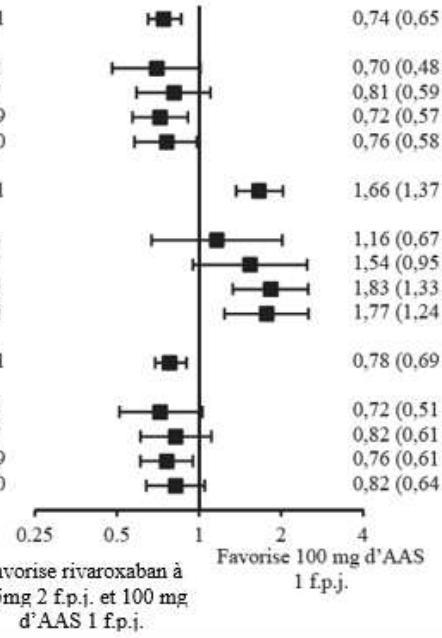
Coronaro. : coronaropathie; NC : non calculé, le nombre minimum d'événements n'ayant pas été atteint.
L'Europe de l'Ouest comprend aussi l'Australie, Israël et l'Afrique du Sud.

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 sous-groupes 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.	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)
	> 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)
Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	Sujets randomisés	263/8 313	158/8 261	1,66 (1,37 à 2,03)
	Antécédents d'IM			
	< 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)
	> 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

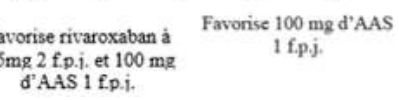
On a effectué plusieurs analyses définies au préalable pour évaluer l'hypothèse de la constance dans le temps des effets du traitement sur divers événements-cibles de l'étude COMPASS. De plus, des analyses avec point de repère (landmark analyses) sur l'événement-cible composite (comprenant l'AVC, l'IM 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 1re et 2e années de traitement et après la 2e 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. par rapport 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[§]

	Rivaroxaban à 2,5 mg 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS 1 f.p.j. (N = 2 492)	**100 mg d'AAS 1 f.p.j. (N = 2 504)**	**2,5 mg de rivaroxaban 2 f.p.j. et 100 mg d'AAS**	
Événement-cible	**n (%)**	**n (%)**	**RR (IC de 95 %)**	**valeur p**
Événement-cible primaire relatif à l'efficacité AVC, décès d'origine CV, IM	126 (5,1 %)	174 (6,9 %)	0,72 (0,57 à 0,90)	0,0047
Événement-cible primaire relatif à l'innocuité Hémorragie majeure selon les critères modifiés de l'ISTH	77 (3,1 %)	48 (1,9 %)	1,61 (1,12 à 2,31)	0,0089
Événements-cibles relatifs aux 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
Événements indésirables majeurs touchant les membres	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
Événements indésirables majeurs touchant les membres et amputation majeure[a]	32 (1,3 %)	60 (2,4 %)	0,54 (0,35 à 0,82)	0,0037
Principaux événements-cibles composites pour la MAP				
Décès d'origine CV, AVC, IM ou événements indésirables majeurs touchant les membres	155 (6,2 %)	222 (8,9 %)	0,69 (0,56 à 0,85)	0,0004
Décès d'origine CV, AVC, IM, événements indésirables majeurs touchant les membres ou amputation majeure	157 (6,3 %)	225 (9,0 %)	0,69 (0,56 à 0,85)	0,0004

a Il y a eu 11 autres amputations majeures de cause vasculaire sans lien avec une ischémie aiguë ou chronique des membres (événement indésirable majeur touchant les membres), soit deux dans le groupe recevant 2,5 mg de rivaroxaban 2 f.p.j. en association à l'AAS, cinq dans le groupe recevant 5 mg de rivaroxaban 2 f.p.j. et 4 dans le groupe recevant l'AAS seul.

§ 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. 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.
Ischémie aiguë des membres = ischémie menaçant un membre avec signes d'obstruction artérielle aiguë selon des critères radiologiques ou un nouveau déficit pulsatile menant à une intervention (soit chirurgie, thrombolyse, angioplastie périphérique, amputation) dans les 30 jours suivant le début symptômes
Ischémie chronique des membres = grave ischémie des membres menant à une intervention vasculaire Événement indésirable majeur touchant les membres = survenue d'une ischémie aiguë ou chronique des membres pendant le suivi des sujets de l'étude, y compris toute amputation majeure supplémentaire causée par un événement vasculaire non attribuable à une ischémie aiguë ou chronique des membres
Amputation majeure : amputation de cause vasculaire au-dessus de la partie antérieure du pied ou amputation mineure de la partie antérieure du pied et des orteils

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité de type croisé, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose unique de 1 x 20 mg de NB-RIVAROXABAN (comprimés de rivaroxaban) 20 mg (NB Pharma Inc.) a été effectué par rapport à XARELTO® (comprimés de rivaroxaban) 20 mg (Bayer Inc.) chez 24 hommes asiatiques en bonne santé dans des conditions avec aliments (riche en calories/riche en gras). Les résultats des 19 sujets qui ont complété l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives- CONDITIONS AVEC ALIMENTS

Rivaroxaban (1 x 20 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
ASC_t (ng.h/mL)	3320.71 3451.59 (28.32)	3485.21 3614.35 (28.29)	95.2	91.2 - 99.3
ASC_{inf} (ng.h/mL)	3379.16 3507.27 (27.80)	3556.45 3683.67 (28.10)	94.9	90.9 - 99.0
C_{max} (ng/mL)	433.63 443.52 (21.24)	421.17 435.85 (26.20)	102.5	97.7 - 107.5
T_{max}[3] (h)	3.00 (1.50 - 5.50)	3.67 (1.50 - 10.00)		
$T_{½}$[4] (h)	5.43 (21.37)	5.96 (32.16)		

[1]Test: NB-RIVAROXABAN (comprimés de rivaroxaban) 20 mg de NB Pharma Inc. Canada

[2] Reference: Xarelto® (comprimés de rivaroxaban) 20 mg de Bayer Inc. (acheté au Canada)

[3] Expression seulement comme la médiane (étendue)

[4]Expression seulement comme la moyenne arithmétique (CV %)

Une étude comparative de biodisponibilité de type croisé, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose unique 1 x 20 mg de NB-RIVAROXABAN (comprimés de rivaroxaban) 20 mg (NB Pharma Inc.) a été effectué par rapport à XARELTO® (comprimés de rivaroxaban) 20 mg (Bayer Inc.) chez 24 hommes asiatiques en bonne santé dans des conditions de jeûne. Les résultats des 23 sujets qui ont complété l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives -CONDITIONS DE JEÛNE

Rivaroxaban (1 x 20 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
ASC_t (ng.h/mL)	2723.21 2849.44 (31.69)	2595.36 2749.337 (31.88)	104.9	97.9 - 112.4
ASC_{inf} (ng.h/mL)	2812.54 2957.65 (29.70)	2678.05 2828.05 (30.81)	105.0	97.4 - 113.3
C_{max} (ng/mL)	264.79 282.21 (42.70)	270.15 282.16 (30.46)	98.0	88.0 - 109.2
T_{max}[3] (h)	2.00 (1.00 – 5.00)	2.00 (0.50 – 4.33)		
$T_{½}$[4] (h)	8.91 (83.97)	7.94 (44.42)		

[1] Test: NB-RIVAROXABAN (comprimés de rivaroxaban) 20 mg de NB Pharma Inc. Canada

[2] Reference: Xarelto® (comprimés de rivaroxaban) 20 mg de Bayer Inc. (achété au Canada)

[3] Expression seulement comme la médiane (étendue)

[4] Expression seulement comme la moyenne arithmétique (CV %)

Une étude comparative de biodisponibilité de type croisé, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose unique 1 x 10 mg de NB-RIVAROXABAN (comprimés de rivaroxaban) 10 mg (NB Pharma Inc.) a été effectué par rapport à XARELTO® (comprimés de rivaroxaban) 10 mg (Bayer Inc.) chez 24 hommes asiatiques en bonne santé dans des conditions de jeûne. Les résultats des 24 sujets qui ont complété l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives -CONDITIONS DE JEÛNE

Rivaroxaban (1 x 10 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
AUC_t (ng.h/mL)	1671.70 1726.10 (25.34)	1696.40 1765.75 (28.48)	98.5	93.7 - 103.7
AUC_{inf} (ng.h/mL)	1739.62 1790.29 (24.11)	1768.86 1830.92 (26.61)	98.3	93.7 - 103.3
C_{max} (ng/mL)	190.92 198.29 (25.57)	194.32 201.258 (26.23)	98.3	90.9 - 106.2
T_{max}[3] (h)	2.835 (0.75 - 5.00)	2.67 (0.75 – 4.67)		
$T_{½}$[4] (h)	6.39 (23.08)	6.93 (22.97)		

[1] Test: NB-RIVAROXABAN (comprimés de rivaroxaban) 10 mg de NB Pharma Inc. Canada

[2] Reference: Xarelto® (comprimés de rivaroxaban) 10 mg de Bayer Inc. (achété au Canada)

[3] Expression seulement comme la médiane (étendue)

[4] Expression seulement comme la moyenne arithmétique (CV %)

Une étude comparative de biodisponibilité de type croisé, en double aveugle, balancée, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose unique de NB-RIVAROXABAN (comprimés de rivaroxaban) 2,5 mg (NB Pharma Inc.) a été effectué par rapport à ^{Pr}XARELTO® (comprimés de rivaroxaban) 2,5 mg (Bayer Inc.) chez 32 sujets adultes sains dans des conditions de jeun. Les résultats des 28 sujets qui ont complété l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Rivaroxaban (1 x 2.5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
ASC_T (ng•h/mL)	505.85 533.61 (37.45)	482.26 501.58 (30.56)	106.4	101.7 - 111.3
ASC_I (ng•h/mL)	527.07 555.18 (36.95)	504.92 524.77 (30.45)	105.8	101.3 - 110.6
C_{max} (ng/mL)	77.43 80.74 (31.06)	75.10 77.05 (23.64)	104.1	98.8 - 109.8
T_{max}[3] (h)	2.67 (0.67 - 5.00)	2.67 (0.67- 4.50)		
$T_{½}$[4] (h)	4.36 (19.90%)	4.17 (22.38%)		

[1] NB-RIVAROXABAN (comprimés de rivaroxaban) 2,5 mg (NB Pharma Inc.)
[2] XARELTO® (comprimés de rivaroxaban) 2,5 mg (Bayer Inc.)
[3] Expression seulement comme la médiane (étendue)
[4] Expression seulement comme la moyenne arithmétique (CV %)

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale (études de toxicité chronique)

Le rivaroxaban a été administré pendant au plus 6 mois à des rats et 12 mois à des chiens dans le cadre s'études sur l'administration de doses répétées. En raison du mode d'action pharmacologique (effets du médicament sur le temps de coagulation), on n'a pu déterminer la concentration sans effet observé. Tous les effets indésirables, sauf une légère réduction de la prise de poids des rats et des chiens, ont pu être attribués à une amplification du mode d'action pharmacologique du composé. Chez les chiens, de très fortes doses ont causé de graves hémorragies spontanées. La concentration sans effet nocif observé après l'exposition prolongée a été de 12,5 mg/kg chez le rat et de 5 mg/kg chez le chien.

Cancérogénicité
Au cours d'une étude du pouvoir carcinogène de 2 ans, le rivaroxaban a été évalué chez des souris (jusqu'à 60 mg/kg/jour; atteinte de taux d'exposition systémique semblables à ceux chez l'humain) et des rats (jusqu'à 3,6 fois les taux d'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 d'Ames), d'un test in vitro des aberrations chromosomiques, ni du test du micronoyau *in vivo*.

Toxicologie de la reproduction et du développement
Des études de toxicité développementale ont été menées avec des doses de rivaroxaban de jusqu'à 38 fois (rat) et 89 fois (lapin) la dose thérapeutique chez l'humain. Le profil toxicologique est surtout caractérisé par une toxicité maternelle attribuable à l'amplification des effets pharmacodynamiques.

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

Après l'administration de rivaroxaban marqué au carbone 14, la radioactivité a traversé la barrière placentaire chez le rat. Les concentrations maximums ou l'ASC n'ont dépassé les concentrations sanguines chez la mère dans aucun des organes et tissus fœtaux. L'exposition moyenne des fœtus selon l'$ASC_{(0-24)}$ a atteint environ 20 % de la concentration sanguine 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 de jusqu'à 200 mg/kg.

Du rivaroxaban marqué au carbone 14 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 seule dose de 3 mg/kg de poids vif.

La radioactivité liée au rivaroxaban marqué au carbone 14 est passée dans le lait des rates en lactation dans une faible mesure par rapport à la dose administrée : la quantité approximative de radioactivité dans le lait a été de 2,12 % de la dose administrée dans les 32 heures suivant l'administration (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Toxicité chez les jeunes animaux
On a évalué un traitement par le rivaroxaban administré chez des jeunes rats des deux sexes pendant jusqu'à 3 mois. Le traitement a été administré à compter du quatrième jour après la naissance à raison de 6, 20 et 60 mg/kg/jour. Le rivaroxaban a été généralement bien toléré, mais on a observé des signes d'activité pharmacodynamique exagérée (allongement du temps de coagulation). Il n'y a pas eu de signe de toxicité pour les organes cibles ou de toxicité pour les organes en développement.

17 Monographie de référence

1. XARELTO® (comprimés de 2,5 mg, 10 mg, 15 mg and 20 mg), numéro de contrôle de la présentation : 297542, Monographie de produit, Bayer Inc. (2025-09-23).

Renseignements sur le médicament pour le patient

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

[Pr]NB-RIVAROXABAN
Comprimés de rivaroxaban

Ces Renseignements sur le médicament pour le patient sont rédigés pour la personne qui prendra **NB-RIVAROXABAN**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements le médicament pour le patient sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **NB-RIVAROXABAN**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert NB-RIVAROXABAN :
Les comprimés NB-RIVAROXABAN à 10 mg, 15 mg et 20 mg sont utilisés chez les adultes dans les cas suivants :

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

Les comprimés NB-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 cœur 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 cœur en sang (artères coronaires) sont rendus plus étroits ou sont obstrués en raison de l'accumulation de plaques, ce qui fait que le cœur manque d'oxygène. Ces patients peuvent aussi souffrir de maladie artérielle périphérique.

Les comprimés NB-RIVAROXABAN à 15 mg et 20 mg sont utilisés pour le traitement et la prévention des 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).

NB-RIVAROXABAN sera prescrit 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 fonctionne NB-RIVAROXABAN :
NB-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.

Les ingrédients de NB-RIVAROXABAN sont :
Ingrédient médicinal : rivaroxaban

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, laurylsulphate de sodium. L'enrobage pelliculé contient : FD & C Jaune #5 (pour le 2,5 mg), hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, oxyde de fer jaune (pour le 2,5 mg), oxyde de fer rouge (pour le 10 mg, 15 mg et 20 mg).

NB-RIVAROXABAN se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :
Comprimés : 2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

N'utilisez pas NB-RIVAROXABAN dans les cas suivants :
Vous ou votre enfant…
- êtes allergique au rivaroxaban ou à tout autre ingrédient de NB-RIVAROXABAN. Les comprimés NB-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 :
  - saignement actif ou récent dans le cerveau
  - saignement actif ou récent dans l'estomac ou l'intestin
  - difficulté à cesser de saigner (trouble de la coagulation).
- prenez des médicaments utilisés pour le traitement du VIH/SIDA, comme le cobicistat ou le ritonavir.
- prenez des médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le posaconazole.
- prenez la dronédarone, 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), telle que l'énoxaparine et la daltéparine
  - des dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux.
- présentez une maladie sévère du foie, car le risque de saignement pourrait être accru.
- êtes ou croyez être enceinte ou prévoyez concevoir.
- allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser NB-RIVAROXABAN, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :
- si le risque de saignement est élevé chez vous, 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), médicaments utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation, comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib
- si vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS, ou ASPIRIN) ou d'autres médicaments utilisés pour prévenir l'accident vasculaire cérébral ou la 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 pression sanguine 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 présentez un trouble des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie)
- si vous avez des problèmes des 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, 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 vous souffrez de 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 du foie
- si vous devez subir une chirurgie quelconque, 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 épidurale 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, trouble du système immunitaire qui accroît le risque de caillots de sang.
- si vous êtes porteur d'une endoprothèse, 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 la rifampicine, médicament utilisé pour le traitement d'infections bactériennes, dont la tuberculose.
- si vous prenez des médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les convulsions, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital.
- si vous présentez une intolérance au lactose, car les comprimés NB-RIVAROXABAN contiennent du lactose.

Autres mises en garde

Ne cessez pas de prendre NB-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 NB-RIVAROXABAN, des caillots de sang pourraient se former et causer un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque ou d'autres graves complications qui pourraient entraîner une invalidité grave, voire la mort.

Risque de saignement : Comme d'autres anticoagulants, NB-RIVAROXABAN peut accroître le risque de saignements dans toutes les parties du corps, y compris les organes internes. Ces saignements peuvent

être graves et même menacer la vie. 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 donnés dans le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre**, ci-dessous.

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

- un petit tube appelé cathéter épidural 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 épidurales 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 NB-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 épiduraux.

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

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

Chirurgie

- Si vous ou votre enfant devez subir une chirurgie, y compris une chirurgie dentaire, pendant le traitement par NB-RIVAROXABAN, dites-le à votre professionnel de la santé. NB-RIVAROXABAN accroît le risque de saignement chez les personnes qui subissent une chirurgie. Un tel saignement peut menacer la vie.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander, à vous ou votre enfant, de cesser de prendre NB-RIVAROXABAN avant la chirurgie et de reprendre le traitement par NB-RIVAROXABAN après la chirurgie. Il est important que vous ou votre enfant preniez NB-RIVAROXABAN avant et après la chirurgie exactement aux moments prescrits par votre professionnel de la santé.

Néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants

Certains cas ont été signalés chez des patients traités par le rivaroxaban. Il s'agit d'un type grave de lésion (dommage) rénale provoquée par les anticoagulants. La néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants entraîne des saignements dans les reins, avec présence possible de sang dans les urines. Les reins sont ensuite incapables de fonctionner normalement. Votre professionnel de la santé surveillera l'état de vos reins pendant le traitement par NB-RIVAROXABAN. Si vous présentez des

symptômes de néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants pendant votre traitement, dites-le **immédiatement** à votre professionnel de la santé.

Enfants et adolescents

- Les comprimés NB-RIVAROXABAN à 2,5 mg et à 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, NB-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

- NB-RIVAROXABAN **ne doit pas** être utilisé pendant la grossesse. La prise de NB-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 NB-RIVAROXABAN.
- Si vous ou votre enfant tombez enceinte pendant le traitement par NB-RIVAROXABAN, communiquez avec votre professionnel de la santé **dès que possible**.

Allaitement : NB-RIVAROXABAN **ne doit pas** être utilisé pendant l'allaitement, car il peut passer dans le lait maternel et nuire au nourrisson. NB-RIVAROXABAN ne vous sera prescrit, à vous ou à votre enfant, qu'une fois que vous ou votre enfant aurez cessé d'allaiter.

Examens de santé et analyses : Votre professionnel de la santé pourrait :

- évaluer le risque de saignement chez vous ou chez votre enfant avant d'instaurer le traitement par NB-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 pression sanguine.
- faire des analyses de sang avant que vous ou votre enfant commenciez à prendre NB-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 NB-RIVAROXABAN chez vous ou chez votre enfant.

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

Interactions médicamenteuses graves :

Les médicaments qui peuvent causer des interactions médicamenteuses graves avec NB-RIVAROXABAN sont les suivants :

- Certains traitements par de puissants inhibiteurs tant de l'isoenzyme CYP 3A4 que de la glycoprotéine P (gp-P), tels que :
    - médicaments utilisés pour le traitement du VIH/SIDA, comme le cobicistat ou le ritonavir
    - médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le posaconazole
- Autres anticoagulants utilisés pour la prévention ou le traitement des caillots de sang, dont :
    - 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), telles que l'énoxaparine et la daltéparine
    - dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux, et
    - anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran, l'apixaban et l'édoxaban

Les produits suivants pourraient interagir avec NB-RIVAROXABAN :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), médicaments utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation, comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib
- acide acétylsalicylique (AAS, ou ASPIRIN), médicament utilisé pour soulager la fièvre et la douleur
- médicaments utilisés pour prévenir l'accident vasculaire cérébral ou la crise cardiaque, comme le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor
- dronédarone, médicament utilisé pour maîtriser une anomalie du rythme cardiaque appelée fibrillation auriculaire
- médicaments utilisés pour le traitement des infections bactériennes, comme la clarithromycine et la rifampicine
- médicaments utilisés pour maîtriser l'épilepsie ou les convulsions, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital
- 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-noradrénaline (IRSN)
- millepertuis commun (aussi appelé Hypericum perforatum), produit à base d'herbes médicinales utilisé pour traiter la dépression.

Les comprimés NB-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 NB-RIVAROXABAN et l'AAS.

Comment utiliser NB-RIVAROXABAN :

- Prenez ou donnez à votre enfant...
  - les comprimés NB-RIVAROXABAN en vous conformant exactement aux directives de votre professionnel de la santé.
  - les comprimés NB-RIVAROXABAN à la même heure chaque jour pour vous aider à ne pas oublier de le faire.
  - les comprimés NB-RIVAROXABAN à 2,5 mg et à 10 mg **avec des aliments ou sans aliments**.
  - les comprimés NB-RIVAROXABAN à 15 mg ou à 20 mg **avec des aliments**.
- Avalez le comprimé entier, de préférence avec de l'eau. **Ne divisez pas** les comprimés.
- Si votre enfant a de la difficulté à avaler les comprimés NB-RIVAROXABAN, dites-le à son professionnel de la santé. Celui-ci pourrait prescrire à votre enfant un autre produit de rivaroxaban.
- Vous pouvez écraser les comprimés NB-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 NB-RIVAROXABAN écrasé.
- Il n'est pas souhaitable d'écraser un comprimé NB-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 NB-RIVAROXABAN ou de le donner à votre enfant sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé.
- **Si vous ou votre enfant recrachez le médicament ou vomissez :**
  - moins de 30 minutes après avoir pris NB-RIVAROXABAN, prenez ou administrez une autre dose.
  - plus de 30 minutes après avoir pris NB-RIVAROXABAN, ne prenez ou n'administrez pas une autre dose. Le cas échéant, prenez ou administrez la dose suivante de NB-RIVAROXABAN à l'heure habituelle.

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 des aliments ou sans aliments.

Prenez le premier comprimé de 6 à 10 heures après la chirurgie. 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 NB-RIVAROXABAN pendant 35 jours.

Si vous avez subi une chirurgie majeure du genou, vous prendrez en général NB-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 des aliments.
- **À partir du jour 22 :** Prenez un comprimé à 20 mg UNE FOIS par jour.

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 des aliments ou sans aliments.

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

Enfants : NB-RIVAROXABAN est offert aux enfants sous forme de comprimés. Le professionnel de la santé de votre enfant déterminera quelle dose de NB-RIVAROXABAN convient chez votre enfant en fonction de son poids corporel.

Administrez toujours NB-RIVAROXABAN à votre enfant en vous conformant exactement aux directives du professionnel de la santé. En cas de doute, adressez-vous au professionnel de la santé de votre enfant.

Il est important de respecter le calendrier des consultations de votre enfant avec son professionnel de la santé, car la dose de NB-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 mal, 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 NB-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 NB-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 NB-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.

Surdose :
La prise d'une trop forte dose de NB-RIVAROXABAN peut causer des saignements excessifs.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NB-RIVAROXABAN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844-POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Prise du comprimé NB-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 NB-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 NB-RIVAROXABAN comme d'habitude.
- Prise **une fois** par jour du comprimé NB-RIVAROXABAN à 10, 15 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 omise 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.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de NB-RIVAROXABAN :
Lorsque vous prenez ou recevez NB-RIVAROXABAN, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

Les patients traités par NB-RIVAROXABAN peuvent aussi présenter les effets secondaires suivants : Nausées, vomissements, mal d'estomac, constipation, diarrhée, indigestion et perte générale de force et d'énergie.

Les effets secondaires observés chez les enfants traités par NB-RIVAROXABAN ont en général été du même type que ceux observés chez les adultes et la plupart du temps légers ou modérés.

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)

NB-RIVAROXABAN peut causer des anomalies des résultats des analyses sanguines. Le professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines avant que vous ou votre enfant commenciez à prendre NB-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 à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Anémie (réduction 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 tube digestif entre la bouche et l'anus) : sang dans les vomissures, selles goudronneuses noires, sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, pression sanguine faible, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements		✓	
Saignement génital chez une femme ménopausée		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Hypotension (pression sanguine faible) : étourdissements, évanouissements, vertiges, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (pouvant se produire au moment de se lever d'une position assise ou couchée)		✓	
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 d'épilepsie (convulsions) signalée chez les enfants : perte de conscience avec tremblements irrépressibles			✓
Tachycardie (battements de cœur anormalement rapides)		✓	
Bleus inattendus		✓	
Peu fréquent			
Réduction du débit urinaire	✓		
Hémarthrose (saignement dans une articulation) : douleur articulaire, gonflement articulaire		✓	
Hémoptysie : crachement de sang		✓	
Hémorragie intracérébrale (saignement dans le cerveau) : mal de tête soudain et intense, confusion, nausées et vomissements, convulsions, perte de conscience			✓
Suintement d'une plaie opératoire		✓	
Crise d'épilepsie (convulsions) signalée chez les adultes : perte de conscience avec tremblements irrépressibles			✓
Syncope (évanouissement) : perte temporaire de conscience en raison d'une chute soudaine de la pression sanguine		✓	
Rare			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression sanguine, mal de cœur et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles claires, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Très rare			
Rupture de la rate : douleur à gauche au haut de l'abdomen (ventre), à gauche sous la cage thoracique ou au sommet de l'épaule gauche		✓	
Inconnue			
Agranulocytose (réduction du nombre de globules blancs) : infections fréquentes avec fièvre, frissons et mal de gorge		✓	
Néphropathie liée à l'usage d'anticoagulants (grave lésion aux reins provoquée par les anticoagulants) : sang dans les reins, et parfois dans les urines, entraînant l'incapacité des reins à fonctionner normalement		✓	
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 provoquant une inflammation dans les poumons) : essoufflement, toux, respiration sifflante, douleurs à la poitrine, fièvre et perte de poids involontaire		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (éruption cutanée sévère) : rougeur, cloques et/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 de gonflement des glandes			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou

- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez les comprimés NB-RIVAROXABAN à température ambiante (15 à 30 °C).
- Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas NB-RIVAROXABAN après la date de péremption qui figure sur le flacon après « EXP». Cette date désigne le dernier jour du mois.
- Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à un pharmacien comment jeter les médicaments que vous ne prenez plus. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir plus sur NB-RIVAROXABAN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé. Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), et sur le site Web du fabricant (www.nbpharmainc.com) ou peut-être obtenu en téléphonant au 1-866-662-1814.

Le présent feuillet a été rédigé par : NB Pharma Inc.

Date d'approbation: 2026-07-27