

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



***Une protection simple  
pour plus de patients***







a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour. b) Escapazine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul. \*  $p < 0,0001$  (non-inferiorité avec un hazard ratio prédéfini de 2,0), hazard ratio : 0,86 (0,442 - 1,642),  $p = 0,016$  (supérieur). Lors de l'étude Erosion PE (voir le tableau 6), la non-inferiorité de rivaroxaban par rapport à l'escapazine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ( $p = 0,0025$ ) (test de non-infériorité), hazard ratio : 1,123 (0,748 - 1,694). Le bénéfice clinique net tel que précédé (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un hazard ratio de 0,849 (0,495 - 1,453), valeur nominale de  $p = 0,270$ . Les valeurs de RRR ont été comprises dans l'intervalle théorique durant 63 % du temps en escapazine pour une durée moyenne de traitement de 216 jours et durant 57 %, 52 % et 65 % du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe escapazine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents critères évalués en fonction du niveau de TTR (% temps passé pour RNR dans l'intervalle théorique : 2,0 - 3,0) en termes de taille égale et l'incidence des événements de TVP (à l'exception de 0,62). Concernant les critères de fertilité le plus élevés, le hazard ratio de rivaroxaban versus warfarine était de 0,942 (0,495 - 1,784). Les taux d'incidence de critères principaux de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) ont été légèrement plus faibles dans le groupe de traitement rivaroxaban (10,2 % (24/237)) que dans le groupe de traitement escapazine/AVK (11,4 % (27/236)). Les taux d'incidence de critères secondaires de tolérance (événements hémorragiques majeurs) ont été plus faibles dans le groupe rivaroxaban (1,1 % (26/237)) que dans le groupe escapazine/AVK (2,2 % (5/236)) avec un hazard ratio de 0,840 (0,495 - 1,396).

Tableau 6 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Erosion Extension PE

Population de l'étude	3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë asymptomatique	
Protocole et durée du traitement	Xarelto * 3, 6 ou 12 mois N = 2 419	Escapazine/AVK 3, 6 ou 12 mois N = 2 415
Récidive d'ETE* symptomatique	30 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	23 (1,5 %)	20 (0,8 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
EP et TVP symptomatiques	0	2 (< 0,1 %)
EP ayant conduit au décès/déclat pour lequel une EP ne peut être exclue	4 (0,3 %)	6 (0,3 %)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,2 %)	274 (11,4 %)
Événements hémorragiques majeurs	26 (1,1 %)	32 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour. b) Escapazine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul. \*  $p < 0,0001$  (non-inferiorité avec un hazard ratio prédéfini de 2,0), hazard ratio : 1,123 (0,748 - 1,694). Une analyse post-hoc préliminaire des résultats des études Erosion DVT et Erosion PE a été conduite (voir le tableau 7).

Tableau 7 : Données d'efficacité et de tolérance de l'analyse post-hoc de phase III Erosion DVT et Erosion PE

Population de l'étude	8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë asymptomatique	
Protocole et durée du traitement	Xarelto * 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Escapazine/AVK 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
Récidive d'ETE* symptomatique	69 (2,1 %)	85 (2,3 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	43 (1,1 %)	38 (0,9 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	32 (0,8 %)	40 (1,1 %)
EP et TVP symptomatiques	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
EP ayant conduit au décès/déclat pour lequel une EP ne peut être exclue	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Événements hémorragiques majeurs	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour. b) Escapazine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK seul. \*  $p < 0,0001$  (non-inferiorité avec un hazard ratio prédéfini de 2,0), hazard ratio : 1,123 (0,748 - 1,694). Une analyse post-hoc préliminaire des résultats des études Erosion DVT et Erosion PE a été conduite (voir le tableau 7).

Tableau 8 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Erosion Extension

Population de l'étude	1 187 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë asymptomatique	
Protocole et durée du traitement	Xarelto * 3, 6 ou 12 mois N = 4 150	Escapazine/AVK 3, 6 ou 12 mois N = 4 131
Récidive d'ETE* symptomatique	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	0 (0,0 %)	31 (5,2 %)
EP ayant conduit au décès/déclat pour lequel une EP ne peut être exclue	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Événements hémorragiques majeurs	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg en une seule prise par jour. \*  $p < 0,0001$  (supérieur), hazard ratio : 0,165 (0,067 - 0,393). Escapazine/AVK/0,0001. L'Agence Européenne du Médicament a défini l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique du traitement des événements thrombotiques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xarelto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thrombotiques (voir rubrique 4.2) pour les informations concernant l'usage pédiatrique. 5.2 Précautions pharmacocinétiques. 2. Absorption. Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C<sub>max</sub>) sont observées 2 à 4 heures après le prise de comprimé. L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (90 à 100 %) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. L'absorption relative n'a pas d'effet sur l'AUC ou le C<sub>max</sub> ou absorption orale à une dose de 2,5 mg et de 10 mg. En raison d'une absorption relative importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 96 %. Lorsque les comprimés de 20 mg de Xarelto ont été pris avec des aliments, des augmentations de 36 % de l'AUC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. Les comprimés de Xarelto 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 4.2). Les propriétés pharmacocinétiques de rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg en une seule prise par jour en cas de prise à jeun. Avec des aliments, les comprimés de Xarelto 10 mg, 15 mg et 20 mg ont présenté des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par la dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose. La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité inter-individue (CV %) comprise entre 33 % et 40 %. L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une

pharmacocinétiques. Personnes âgées. Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une AUC moyenne environ 1,5 fois supérieure, principalement en raison de la réduction de la clairance totale (hépatique et rénale). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Poids. Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une influence mineure sur les concentrations plasmatiques en rivaroxaban (moins de 25 %). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Différences ethniques. Aucune différence significative cliniquement pertinente n'a été observée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou d'origine mixte qui concernent les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban. Insuffisance hépatique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à sévère (de Child-Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'AUC de rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du même âge. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (niveau B de Child-Pugh), l'AUC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'AUC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une diminution relative du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. L'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,0 chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains. L'allongement du TQ a connu une augmentation similaire multipliée par 2,1. Les données souffrant d'insuffisance hépatique modérée ont été plus sensibles au rivaroxaban, par conséquent une prudence est recommandée pour l'ajustement de la concentration et le TQ. Xarelto est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère associée à une coagulopathie et à un risque de saignement significatif, et compte chez les patients atteints avec un score de Child-Pugh classe B ou C (voir rubrique 4.3). Insuffisance rénale. Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par le mesure de la clairance de la créatinine (CCr). En cas d'insuffisance rénale légère (CCr de 30 à 60 ml/min), modérée (CCr de 30 à 45 ml/min) ou sévère (CCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (AUC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. En cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'exhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,3 ; 1,8 et 2,0 par rapport aux volontaires sains. L'allongement du TQ a connu une augmentation similaire multipliée respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints de la clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable. L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 25 ml/min (voir rubrique 4.4). **Données pharmacocinétiques chez les patients.** Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) à 20 mg une fois par jour, la concentration moyenne plasmatique observée prédéfinie de 90 % à 24 h et au sein de 24 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle de dose) était respectivement de 215 ng (22 - 535) et 32 ng (8 - 239). **Sélectivité pharmacocinétique/pharmacodynamique.** Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique de rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCC, Heparin) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 3 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle Emax. En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire (sans) généralement une meilleure description des données. La pente sera considérablement en fonction des thrombotiques utilisés. Par exemple, lorsque le stentif Mediator est utilisé, le TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est approximativement de 3 à 4 s/100 µg/l. Les résultats des analyses PK/PD en Phase II et III sont cohérents avec les données obtenues chez les sujets sains. **Populations pédiatriques.** La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 12 ans. 5.3 Données de sécurité préclinique. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie de l'administration unique, de toxicologie, de toxicologie, de toxicologie, et de toxicologie juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée étaient principalement dus à l'excitotoxicité de l'activité pharmacocinétique du rivaroxaban. Chez le rat, une augmentation des taux plasmatiques d'Xa et d'Xa a été observée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents. Chez le rat, aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur le système reproducteur au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (complications hémorragiques, par ex.) Une toxicité embryon-fœtale (faibles naissances, malformations, retard de croissance, fœtus multiples colorés hépatiques) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications observationnelles ont été observées à des doses pharmacocinétiques pertinentes. L'oxyde de fer présent et présenté chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour le rat. 5.4 DONNÉES PHARMACOLOGIQUES : 5.1 Liste des experts : Noyau du comprimé : Cellulose microcristalline, Croscarmellose sodique, Lactose monohydraté, Hypromellose, Lactosucrose de sodium, Stéarate de magnésium, Polysorbate Macrogl 350, Hypromellose, Dioxyde de titane (E 171), Oxyde de fer rouge (E 172), 6,2 Incompatibilités. Sans objet. 6.3 Durée de conservation : 3 ans. 6.4 Précautions particulières de conservation : Plac de précautions particulières de conservation. 6.5 Matière et contenu de l'emballage extérieur : Xarelto 15 mg : Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium par boîtes de 14, 42 ou 100 comprimés pelliculés. Xarelto 20 mg : Plaquettes thermoformées en PP/feuille d'aluminium par boîtes de 25 ou 100 comprimés pelliculés. Toutes les présentations doivent ne pas être commercialisées. 6.6 Procédure particulière d'administration : Pas d'ingestion particulière par l'absorption. 7. ÉTILIAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Bayer Pharma AG 13642, Berlin, Allemagne. 8. NUMÉROS D'AUTHORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Xarelto 15 mg : DE N° 1312716144, Xarelto 20 mg : DE N° 1312716144. 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : Xarelto 15 mg : 27/10/2013. Xarelto 20 mg : 20/02/2013. 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 21 Nov 2013. REC 4358 CC026 34. 11. CONDITIONS DE PRÉSCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I. Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Adresse : Bayer Agence SPA Lot 424 Coopérative (S) Bourgas ; An Altit Day Bourgas 16366 Alger, Algérie. N° standard : 06 212 21 91 09 28. Mobile : 07 70 96 57 84. Fax PY : - 212 21 91 01 11. Email : [parag@bayer.com](mailto:parag@bayer.com)

