

1. Nom du médicament

Force: 10 mg

Nom de la DCI: ROXPINN 10 (RIVAROXABAN COMPRIMÉ 10 MG)

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé pelliculé contient :

Rivaroxaban 10 mg

Excipients q.s

Couleur approuvée utilisée.

3. Forme pharmaceutique :

Forme posologique : Comprimé

La description:

Comprimés ronds biconvexes rose clair à rouge clair, portant l'inscription « 10 » gravée sur une face et lisse sur l'autre. Comprimé pelliculé.

4. Détails cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients adultes subissant une chirurgie électorique de remplacement de la hanche ou du genou.

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des TVP et EP récurrentes chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention de la TEV chez les patients adultes subissant une arthroplastie électorique de la hanche ou du genou

La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban par voie orale une fois par jour. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après la chirurgie, à condition que l'hémostase soit établie.

La durée du traitement dépend du risque individuel de thromboembolie veineuse du patient qui est déterminé par le type de chirurgie orthopédique.

- Pour les patients subissant une chirurgie majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée.
- Pour les patients subissant une chirurgie majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée.

Si une dose est oubliée, le patient doit prendre Rivaroxaban Tablet immédiatement, puis continuer le jour suivant avec une prise quotidienne comme avant.

Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention des TVP et EP récurrentes

La dose recommandée pour le traitement initial de la TVP ou de l'EP aiguë est de 15 mg deux fois par jour pendant les trois premières semaines, suivie de 20 mg une fois par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences de TVP et d'EP.

Un traitement de courte durée (au moins 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque transitoires majeurs (c'est-à-dire une intervention chirurgicale ou un traumatisme majeur récent). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée non liée à des facteurs de risque transitoires majeurs, une TVP ou une EP non provoquée, ou des antécédents de TVP ou d'EP récurrentes.

Lorsqu'une prévention prolongée de la TVP et de l'EP récurrentes est indiquée (après la fin d'au moins 6 mois de traitement pour la TVP ou l'EP), la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour. Chez les patients chez qui le risque de récurrence de TVP ou d'EP est considéré comme élevé, tels que ceux présentant des comorbidités compliquées, ou qui ont développé une récurrence de TVP ou d'EP en prévention prolongée avec Rivaroxaban Tablet 10 mg une fois par jour, une dose de Rivaroxaban Tablet 20 mg une fois par jour devrait être considéré.

La durée du traitement et le choix de la dose doivent être individualisés après une évaluation soigneuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement.

La durée du traitement et le choix de la dose doivent être individualisés après une évaluation soigneuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement.

	Période de temps	Calendrier de dosage	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des TVP et EP récurrentes	Jour 1-21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	Jour 22 et suivants	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des TVP et EP récurrentes	Après l'achèvement d'au moins 6 mois de traitement	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20mg

	pour la TVP ou l'EP		
--	---------------------	--	--

Pour soutenir le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le jour 21, un premier pack d'initiation de traitement de 4 semaines de comprimé de rivaroxaban pour le traitement de la TVP/EP est disponible.

Si une dose est oubliée pendant la phase de traitement de 15 mg deux fois par jour (jour 1 à 21), le patient doit prendre le comprimé de rivaroxaban immédiatement pour assurer la prise de 30 mg de comprimé de rivaroxaban par jour. Dans ce cas, deux comprimés de 15 mg peuvent être pris en même temps. Le patient doit poursuivre la prise régulière de 15 mg deux fois par jour comme recommandé le jour suivant.

Si une dose est oubliée pendant la phase de traitement une fois par jour, le patient doit prendre le comprimé de rivaroxaban immédiatement et continuer le jour suivant avec la prise une fois par jour recommandée. La dose ne doit pas être doublée dans la même journée pour compenser une dose oubliée.

Conversion des antagonistes de la vitamine K (AVK) en comprimé de rivaroxaban

Pour les patients traités pour TVP, EP et prévention des récurrences, le traitement AVK doit être arrêté et le traitement par rivaroxaban comprimé doit être initié dès que l'INR est $\leq 2,5$.

Lors de la conversion des patients des AVK au comprimé de rivaroxaban, les valeurs du rapport international normalisé (INR) seront faussement élevées après la prise de comprimé de rivaroxaban. L'INR n'est pas valide pour mesurer l'activité anticoagulante du comprimé de rivaroxaban et ne doit donc pas être utilisé.

Conversion du comprimé de rivaroxaban aux antagonistes de la vitamine K (AVK)

Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du passage du comprimé de rivaroxaban à l'AVK. Une anticoagulation adéquate continue doit être assurée lors de toute transition vers un autre anticoagulant. Il convient de noter que Rivaroxaban Tablet peut contribuer à un INR élevé.

Chez les patients passant du comprimé de rivaroxaban à l'AVK, l'AVK doit être administré simultanément jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$. Pendant les deux premiers jours de la période de conversion, une dose initiale standard d'AVK doit être utilisée, suivie d'une dose d'AVK, conformément aux tests INR. Tant que les patients sont sous rivaroxaban comprimé et AVK, l'INR ne doit pas être testé plus tôt que 24 heures après la dose précédente mais avant la dose suivante de rivaroxaban comprimé. Une fois le comprimé de rivaroxaban arrêté, le test de l'INR peut être effectué de manière fiable au moins 24 heures après la dernière dose.

Passage des anticoagulants parentéraux au comprimé de rivaroxaban

Pour les patients recevant actuellement un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et commencer le comprimé de rivaroxaban 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle la prochaine administration programmée du médicament parentéral (par exemple les héparines de bas poids moléculaire) serait due ou au moment de l'arrêt du traitement. un médicament

administré par voie parentérale en continu (par exemple, héparine intraveineuse non fractionnée).

Passage du comprimé de rivaroxaban aux anticoagulants parentéraux

Pour soutenir le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le jour 21, un premier pack d'initiation de traitement de 4 semaines de comprimé de rivaroxaban pour le traitement de la TVP/EP est disponible.

Si une dose est oubliée pendant la phase de traitement de 15 mg deux fois par jour (jour 1 à 21), le patient doit prendre le comprimé de rivaroxaban immédiatement pour assurer la prise de 30 mg de comprimé de rivaroxaban par jour. Dans ce cas, deux comprimés de 15 mg peuvent être pris en même temps. Le patient doit poursuivre la prise régulière de 15 mg deux fois par jour comme recommandé le jour suivant.

Si une dose est oubliée pendant la phase de traitement une fois par jour, le patient doit prendre le comprimé de rivaroxaban immédiatement et continuer le jour suivant avec la prise une fois par jour recommandée. La dose ne doit pas être doublée dans la même journée pour compenser une dose oubliée.

Conversion des antagonistes de la vitamine K (AVK) en comprimé de rivaroxaban

Pour les patients traités pour TVP, EP et prévention des récurrences, le traitement AVK doit être arrêté et le traitement par rivaroxaban comprimé doit être initié dès que l'INR est $\leq 2,5$.

Lors de la conversion des patients des AVK au comprimé de rivaroxaban, les valeurs du rapport international normalisé (INR) seront faussement élevées après la prise de comprimé de rivaroxaban. L'INR n'est pas valide pour mesurer l'activité anticoagulante du comprimé de rivaroxaban et ne doit donc pas être utilisé.

Conversion du comprimé de rivaroxaban aux antagonistes de la vitamine K (AVK)

Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du passage du comprimé de rivaroxaban à l'AVK. Une anticoagulation adéquate continue doit être assurée lors de toute transition vers un autre anticoagulant. Il convient de noter que Rivaroxaban Tablet peut contribuer à un INR élevé.

Chez les patients passant du comprimé de rivaroxaban à l'AVK, l'AVK doit être administré simultanément jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$. Pendant les deux premiers jours de la période de conversion, une dose initiale standard d'AVK doit être utilisée, suivie d'une dose d'AVK, conformément aux tests INR. Tant que les patients sont sous rivaroxaban comprimé et AVK, l'INR ne doit pas être testé plus tôt que 24 heures après la dose précédente mais avant la dose suivante de rivaroxaban comprimé. Une fois le comprimé de rivaroxaban arrêté, le test de l'INR peut être effectué de manière fiable au moins 24 heures après la dernière dose.

Passage des anticoagulants parentéraux au comprimé de rivaroxaban

Pour les patients recevant actuellement un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et commencer le comprimé de rivaroxaban 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle la prochaine administration programmée du médicament parentéral (par exemple les héparines de bas poids moléculaire) serait due ou au moment de l'arrêt du traitement. un médicament administré par voie parentérale en continu (par exemple, héparine intraveineuse non fractionnée).

Passage du comprimé de rivaroxaban aux anticoagulants parentéraux

Le genre

Pas d'ajustement posologique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Rivaroxaban Tablet 10 mg comprimés chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, les comprimés de Rivaroxaban Tablet 10 mg ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Le comprimé de rivaroxaban est à usage oral.

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Broyage de comprimés

Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, le comprimé de rivaroxaban peut être écrasé et mélangé avec de l'eau ou de la purée de pomme immédiatement avant l'utilisation et administré par voie orale.

Le comprimé écrasé peut également être administré par sonde gastrique .

4.3 Mode d'administration

Voie d'administration orale

4.4 Contre-indications

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

Saignement actif cliniquement significatif.

Lésion ou affection, si elle est considérée comme un risque important d'hémorragie majeure. Cela peut inclure une ulcération gastro-intestinale actuelle ou récente, la présence de néoplasmes malins à haut risque de saignement, une lésion cérébrale ou médullaire récente, une chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, une hémorragie intracrânienne

récente, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, des anévrysmes vasculaires ou des anomalies vasculaires intraspinales ou intracérébrales.

Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par ex. héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine...), dérivés de l'héparine (fondaparinux...), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban...) sauf cas particulier de changement d'anticoagulant ou lorsque l'HNF est administrée aux doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux ou artériel central ouvert.

Maladie hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement pertinent, y compris les patients cirrhotiques avec Child Pugh B et C
La grossesse et l'allaitement.

4.5 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance clinique conforme aux pratiques d'anticoagulation est recommandée tout au long de la période de traitement.

Risque hémorragique

Comme avec d'autres anticoagulants, les patients prenant Rivaroxaban Tablet doivent être surveillés attentivement pour détecter tout signe de saignement. Il est recommandé de l'utiliser avec prudence dans les conditions à risque accru d'hémorragie. L'administration de Rivaroxaban Tablet doit être interrompue en cas d'hémorragie sévère.

Dans les études cliniques, des saignements des muqueuses (c'est-à-dire des épistaxis, gingivaux, gastro-intestinaux, génito-urinaires, y compris des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et une anémie ont été observés plus fréquemment pendant le traitement à long terme par le rivaroxaban par rapport au traitement par AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, les tests de laboratoire de l'hémoglobine/hématocrite pourraient être utiles pour détecter les saignements occultes et quantifier la pertinence clinique des saignements manifestes, si cela est jugé approprié.

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillé ci-dessous, présentent un risque accru de saignement. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive des signes et symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après le début du traitement. Chez les patients recevant Rivaroxaban Tablet pour la prévention de la TEV après une arthroplastie élective de la hanche ou du genou, cela peut être fait par un examen physique régulier des patients, une observation attentive du drainage de la plaie chirurgicale et des mesures périodiques de l'hémoglobine.

Toute baisse inexplicquée de l'hémoglobine ou de la pression artérielle doit conduire à rechercher un site hémorragique.

Bien que le traitement par le rivaroxaban ne nécessite pas une surveillance systématique de l'exposition, les taux de rivaroxaban mesurés avec un dosage anti-facteur Xa quantitatif calibré peuvent être utiles dans des situations exceptionnelles où la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à éclairer les décisions cliniques, par ex. surdosage et chirurgie d'urgence.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les taux plasmatiques de rivaroxaban peuvent être significativement augmentés (1,6 fois en moyenne), ce qui peut entraîner une augmentation du risque hémorragique. Le comprimé de rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15 ml/min.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) recevant simultanément d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques de rivaroxaban, le comprimé de rivaroxaban doit être utilisé avec prudence.

Interaction avec d'autres médicaments

L'utilisation de Rivaroxaban Tablet n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement systémique concomitant par des antimycosiques azolés (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou des inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple le ritonavir). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs à la fois du CYP3A4 et de la P-gp et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques de rivaroxaban à un degré cliniquement pertinent (2,6 fois en moyenne), ce qui peut entraîner une augmentation du risque hémorragique (voir rubrique 4.5).

La prudence s'impose en cas de traitement concomitant par des médicaments affectant l'hémostase tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS) et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et la sérotonine noradrénaline. inhibiteurs de la recapture (IRSN). Pour les patients à risque de maladie gastro-intestinale ulcéreuse, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé.

Autres facteurs de risque hémorragique

Comme les autres antithrombotiques, le rivaroxaban est déconseillé chez les patients présentant un risque hémorragique accru tels que :

- troubles hémorragiques congénitaux ou acquis
- hypertension artérielle sévère non contrôlée

- autre maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par exemple, maladie intestinale inflammatoire, œsophagite, gastrite et reflux gastro-œsophagien)
- rétinopathie vasculaire
- bronchectasie ou antécédents d'hémorragie pulmonaire

Patients porteurs de prothèses valvulaires

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé en thromboprophylaxie chez les patients ayant récemment subi un remplacement valvulaire aortique transcathéter (TAVR). Innocuité et efficacité de

Rivaroxaban Tablet n'a pas été étudié chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques; par conséquent, il n'existe aucune donnée permettant d'affirmer que Rivaroxaban Tablet fournit une anticoagulation adéquate dans cette population de patients. Le traitement par Rivaroxaban Tablet n'est pas recommandé chez ces patients.

Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), y compris le rivaroxaban, ne sont pas recommandés chez les patients ayant des antécédents de thrombose chez qui on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients triplement positifs (pour l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipine et les anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux accrus d'événements thrombotiques récurrents par rapport au traitement par antagonistes de la vitamine K.

Chirurgie de la fracture de la hanche

Le rivaroxaban n'a pas été étudié dans des études cliniques interventionnelles chez des patients subissant une chirurgie pour fracture de la hanche afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité.

Patients atteints d'EP hémodynamiquement instables ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

Le comprimé de rivaroxaban n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire qui sont hémodynamiquement instables ou susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire car la sécurité et l'efficacité du comprimé de rivaroxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction

Lorsque l'anesthésie neuraxiale (anesthésie rachidienne/péridurale) ou la ponction rachidienne/péridurale est utilisée, les patients traités avec des agents antithrombotiques

pour la prévention des complications thromboemboliques risquent de développer un hématome épidural ou rachidien pouvant entraîner une paralysie à long terme ou permanente. Le risque de survenue de ces événements peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté par une ponction péridurale ou rachidienne traumatique ou répétée. Les patients doivent être fréquemment surveillés pour détecter des signes et symptômes de troubles neurologiques (par exemple, engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement intestinal ou vésical). Si une atteinte neurologique est constatée, un diagnostic et un traitement urgents sont nécessaires. Avant l'intervention neuraxiale, le médecin doit évaluer le bénéfice potentiel par rapport au risque chez les patients sous anticoagulation ou chez les patients devant être anticoagulés pour une thromboprophylaxie.

Pour réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'anesthésie neuraxiale (péridurale/rachidienne) ou de ponction vertébrale, tenir compte du profil pharmacocinétique du rivaroxaban. La mise en place ou le retrait d'un cathéter péridural ou d'une ponction lombaire est préférable lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible.

Au moins 18 heures doivent s'écouler après la dernière administration de rivaroxaban avant le retrait d'un cathéter péridural. Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant que la prochaine dose de rivaroxaban ne soit administrée.

En cas de ponction traumatique, l'administration du rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Recommandations posologiques avant et après les procédures invasives et les interventions chirurgicales autres qu'une arthroplastie élective de la hanche ou du genou

Si une procédure invasive ou une intervention chirurgicale est nécessaire, Rivaroxaban Tablet 10 mg doit être arrêté au moins 24 heures avant l'intervention, si possible et selon le jugement clinique du médecin.

Si la procédure ne peut pas être retardée, le risque accru de saignement doit être évalué par rapport à l'urgence de l'intervention.

Le comprimé de rivaroxaban doit être repris dès que possible après la procédure invasive ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait été établie comme déterminé par le médecin traitant.

Population âgée

L'augmentation de l'âge peut augmenter le risque hémorragique.

Réactions dermatologiques

Des réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique et le syndrome DRESS, ont été rapportées au cours de la surveillance après commercialisation en association avec l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique 4.8). Les patients semblent être les plus exposés à ces réactions au début du traitement : le début de la réaction survenant dans la majorité des cas au cours des premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée sévère (par exemple, étendue, intense et/ou vésicatoire), ou de tout autre signe d'hypersensibilité associé à des lésions des muqueuses.

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

La co-administration de rivaroxaban avec du kétoconazole (400 mg une fois par jour) ou du ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois / 2,5 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,7 fois / 1,6 fois de la C_{max} moyenne du rivaroxaban, avec des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques pouvant entraîner un risque accru de saignement. Par conséquent, l'utilisation de Rivaroxaban Tablet n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement systémique concomitant avec des antimycosiques azolés tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole ou des inhibiteurs de la protéase du VIH. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp .

Les substances actives inhibant fortement une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, soit le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. La clarithromycine (500 mg deux fois par jour), par exemple, considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,4 fois de la C_{max}. L'interaction avec la clarithromycine n'est probablement pas cliniquement pertinente chez la plupart des patients, mais peut être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux :

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

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une

augmentation de 1,6 fois de la CRmax par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,6 fois de la CRmax par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'ajoute à celui de l'insuffisance rénale.

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,3 fois de la Cmax moyenne. La l'interaction avec le fluconazole n'est probablement pas cliniquement pertinente chez la plupart des patients, mais peut être potentiellement significative chez les patients à haut risque.

Compte tenu des données cliniques limitées disponibles avec la dronédarone, la co-administration avec le rivaroxaban doit être évitée.

Anticoagulants

Après administration combinée d'énoxaparine (dose unique de 40 mg) et de rivaroxaban (dose unique de 10 mg), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé sans aucun effet supplémentaire sur les tests de coagulation (PT, aPTT). L'énoxaparine n'a pas affecté la pharmacocinétique du rivaroxaban.

En raison du risque accru de saignement, des précautions doivent être prises si les patients sont traités simultanément avec d'autres anticoagulants.

AINS/inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après l'administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de 500 mg de naproxène. Néanmoins, il peut y avoir des individus avec une réponse pharmacodynamique plus prononcée.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lorsque le rivaroxaban a été co-administré avec 500 mg d'acide acétylsalicylique.

Le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 mg) n'a pas montré d'interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été observée dans un sous-groupe de patients qui n'était pas corrélé à l'agrégation plaquettaire, à la P-sélectine ou niveaux de récepteurs GPIIb/IIIa.

Des précautions doivent être prises si les patients sont traités simultanément par des AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) et des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire car ces médicaments augmentent généralement le risque de saignement.

ISRS/IRSN

Comme avec d'autres anticoagulants, il est possible que les patients présentent un risque accru de saignement en cas d'utilisation concomitante d'ISRS ou d'IRSN en raison de leur effet rapporté sur les plaquettes. En cas d'utilisation concomitante dans le programme clinique du rivaroxaban, des taux numériquement plus élevés d'hémorragies majeures ou non majeures cliniquement pertinentes ont été observés dans tous les groupes de traitement.

Warfarine

La conversion des patients de l'antagoniste de la vitamine K warfarine (INR 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR 2,0 à 3,0) a augmenté le temps de prothrombine/INR (Néoplastine) de manière plus qu'additive (valeurs individuelles de l'INR jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur l'aPTT, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et le potentiel de thrombine endogène étaient additifs.

Si l'on souhaite tester les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban pendant la période de conversion, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et l'Heptest peuvent être utilisés car ces tests n'ont pas été affectés par la warfarine. Au quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris PT, aPTT, inhibition de l'activité du facteur Xa et ETP) ne reflétaient que l'effet du rivaroxaban.

Si l'on souhaite tester les effets pharmacodynamiques de la warfarine pendant la période de conversion, la mesure de l'INR peut être utilisée au Cmin du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente de rivaroxaban) car ce test est peu affecté par le rivaroxaban à ce moment.

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

Inducteurs du CYP3A4

La co-administration de rivaroxaban avec la rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, a entraîné une diminution d'environ 50 % de l'ASC moyenne du rivaroxaban, avec des diminutions parallèles de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban avec d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) peut également entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban. Par conséquent, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée à moins que le patient ne soit étroitement surveillé pour détecter des signes et symptômes de thrombose.

Autres thérapies concomitantes

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lorsque le rivaroxaban était co-administré avec le midazolam (substrat du CYP3A4), la digoxine (substrat de la P-gp), l'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et de la P-gp) ou l'oméprazole (proton inhibiteur de pompe). Le rivaroxaban n'inhibe ni n'induit aucune isoforme majeure du CYP comme le CYP3A4. Aucune interaction cliniquement pertinente avec les aliments n'a été observée.

Paramètres de laboratoire

Les paramètres de coagulation (par exemple, PT, aPTT, HepTest) sont affectés comme prévu par le mode d'action du rivaroxaban.

4.7 Grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité et l'efficacité de Rivaroxaban Tablet n'ont pas été établies chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction. En raison de la toxicité potentielle pour la reproduction, du risque intrinsèque de saignement et de la preuve que le rivaroxaban traverse le placenta ; Rivaroxaban Tablet est contre-indiqué pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent éviter de tomber enceintes pendant le traitement par rivaroxaban.

Allaitement maternel

La sécurité et l'efficacité de Rivaroxaban Tablet n'ont pas été établies chez les femmes qui allaitent. Les données animales indiquent que le rivaroxaban est sécrété dans le lait. Par conséquent, Rivaroxaban Tablet est contre-indiqué pendant l'allaitement. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement.

La fertilité

Aucune étude spécifique avec le rivaroxaban chez l'homme n'a été menée pour évaluer les effets sur la fertilité. Dans une étude sur la fertilité mâle et femelle chez le rat, aucun effet n'a été observé.

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

Rivaroxaban Tablet a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que syncope (fréquence : peu fréquent) et étourdissements (fréquence : fréquent) ont été rapportés. Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

4.9 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III chez l'adulte incluant 53 103 patients exposés au rivaroxaban et dans deux études de phase II et une étude pédiatrique de phase III incluant 412 patients. Voir les études de phase III comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1: Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale de traitement dans les études de phase III adultes et pédiatriques

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou	6,097	10 mg	39 days
Prévention de la TEV chez les patients médicalement malades	3,997	10 mg	39 days
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences	6,790	Jour 1 - 21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TEV chez les nouveau-nés à terme et les enfants de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée au poids corporel pour obtenir une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 mois
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire	7,750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérombotiques chez les patients après un syndrome coronarien aigu (SCA)	10,225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine	31 mois
Prévention des événements athérombotiques chez les patients atteints de CAD/MAP	18,244	5 mg co-administré avec de l'AAS ou 10 mg seul	47 mois

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements. Les hémorragies les plus fréquemment rapportées étaient les épistaxis (4,5 %) et les hémorragies gastro-intestinales (3,8 %).

Tableau 2 : Taux d'événements hémorragiques* et d'anémie chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III adultes et pédiatriques terminées

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou	6,8% des maladies	5,9% des malades
Prévention de la TEV chez les patients médicalement malades	12,6% des maladies	2,1 % des malades
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récides	23% des patients	1,6 % des malades
Traitement des TEV et prévention des récides de TEV chez les nouveau-nés à terme et les enfants de moins de 18 ans après instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5 % des patients	4,6 % des patients
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire	28 pour 100 années-patients	2,5 pour 100 années-patients
Prévention des événements athérombotiques chez les patients après un SCA	22 pour 100 années-patients	1,4 pour 100 années-patients
Prévention des événements athérombotiques chez les patients atteints de CAD/MAP	6,7 pour 100 années-patients	0,15 pour 100 années-patients**
* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, signalés et jugés. ** Dans l'étude COMPASS, l'incidence de l'anémie est faible car une approche sélective de la collecte des événements indésirables a été appliquée		

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Rivaroxaban Tablet chez les patients adultes et pédiatriques sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes d'organes (dans MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent ($\geq 1/10$)

fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

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

rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

très rare ($< 1/10\ 000$)

indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

Tableau 3 : Tous les effets indésirables rapportés chez les patients adultes dans les études cliniques de phase III ou via l'utilisation post-commercialisation* et dans deux études de phase II et une étude de phase III chez des patients pédiatriques

Commun	Rare	Rare	Très rare	Pas connu
Troubles du système sanguin et lymphatique				
Anémie (y compris les paramètres de laboratoire respectifs)	Thrombocytose (y compris augmentation du nombre de plaquettes) ^A , thrombocytopénie			
Troubles du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique, œdème de Quincke et œdème allergique		Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Troubles du système nerveux				
Vertiges, maux de tête	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Troubles oculaires				
Hémorragie oculaire (y compris hémorragie conjonctivale)				
Troubles cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématome				
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Épistaxis, hémoptysie				
Problèmes gastro-intestinaux				
Saignement gingival, hémorragie du tractus gastro-	Bouche sèche			

intestinal (y compris hémorragie rectale), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A				
---	--	--	--	--

Affections hépatobiliaires

Augmentation des transaminases	Insuffisance hépatique, augmentation de la bilirubine, augmentation de la phosphatase alcaline ^{A sanguine} , augmentation de la GGT ^A	Ictère, augmentation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans augmentation concomitante des ALAT), cholestase, hépatite (y compris lésion hépatocellulaire)		
--------------------------------	--	---	--	--

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Prurit (y compris cas peu fréquents de prurit généralisé), rash, ecchymoses, hémorragies cutanées et sous-cutanées	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS	
--	-----------	--	---	--

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Douleur au membre ^A	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de loge secondaire à un saignement
--------------------------------	-------------	-----------------------	--	---

Troubles rénaux et urinaires

Hémorragie du tractus urogénital (y compris hématurie et ménorragie ^B), insuffisance rénale (y compris augmentation de la créatinine sanguine ,				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion
---	--	--	--	---

augmentation de l'urée sanguine)				
----------------------------------	--	--	--	--

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fièvre ^A , œdème périphérique, diminution de la force et de l'énergie générales (dont fatigue et asthénie)	Malaise (incl. malaise)	Œdème localisé ^A		
---	-------------------------	-----------------------------	--	--

Enquêtes

	Augmentation de la LDH ^A , augmentation de la lipase ^A , augmentation de l'amylase ^A			
--	---	--	--	--

Blessures, empoisonnements et complications procédurales

Hémorragie postopératoire (y compris anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, sécrétion de la plaie ^A		anévrisme vasculaire ^C		
--	--	-----------------------------------	--	--

A : observé dans la prévention de la TEV chez les patients adultes subissant une chirurgie élektive de remplacement de la hanche ou du genou

B : observé dans le traitement de la TVP, de l'EP et de la prévention des récidiues comme très fréquent chez les femmes < 55 ans

C : observé comme peu fréquent dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients après un SCA (suite à une intervention coronarienne percutanée)

* Une approche sélective prédéfinie pour la collecte des événements indésirables a été appliquée. Étant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été incluses dans le calcul de la fréquence dans ce tableau.

Description des effets indésirables sélectionnés

En raison du mode d'action pharmacologique, l'utilisation de Rivaroxaban Tablet peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou manifeste de tout tissu ou organe pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la gravité (y compris l'issue fatale) varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du

saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge du saignement »). Dans les études cliniques, des saignements des muqueuses (c'est-à-dire des épistaxis, gingivaux, gastro-intestinaux, génito-urinaires, y compris des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et une anémie ont été observés plus fréquemment pendant le traitement à long terme par le rivaroxaban par rapport au traitement par AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, les tests de laboratoire de l'hémoglobine/hématocrite pourraient être utiles pour détecter les saignements occultes et quantifier la pertinence clinique des saignements manifestes, si cela est jugé approprié. Le risque de saignement peut être augmenté dans certains groupes de patients, par ex. les patients présentant une hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou sous traitement concomitant affectant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être intensifiés et/ou prolongés. Les complications hémorragiques peuvent se présenter sous la forme d'une faiblesse, d'une pâleur, de vertiges, de maux de tête ou d'un gonflement inexplicé, d'une dyspnée et d'un choc inexplicé. Dans certains cas, à la suite d'une anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels que des douleurs thoraciques ou une angine de poitrine ont été observés. Des complications connues secondaires à des hémorragies sévères telles qu'un syndrome des loges et une insuffisance rénale due à une hypoperfusion ont été rapportées avec Rivaroxaban Tablet. Par conséquent, la possibilité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de l'état chez tout patient sous anticoagulation.

4.10 Surdosage

De rares cas de surdosage jusqu'à 600 mg ont été rapportés sans complications hémorragiques ni autres effets indésirables. En raison d'une absorption limitée, un effet plafond sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu à des doses supratherapeutiques de rivaroxaban de 50 mg ou plus.

Un agent d'inversion spécifique (andexanet alfa) antagoniste de l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban est disponible.

L'utilisation de charbon actif pour réduire l'absorption en cas de surdosage en rivaroxaban peut être envisagée.

Gestion des saignements

En cas de complication hémorragique chez un patient recevant du rivaroxaban, la prochaine administration de rivaroxaban doit être retardée ou le traitement doit être interrompu selon le cas. Le rivaroxaban a une demi-vie d'environ 5 à 13 heures. La prise en charge doit être individualisée en fonction de la gravité et de la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique approprié pourrait être utilisé selon les besoins, tel qu'une compression mécanique (par exemple en cas d'épistaxis sévère), une hémostase chirurgicale avec des procédures de contrôle des saignements, un remplacement hydrique et un soutien

hémodynamique, des produits sanguins (concentré de globules rouges ou plasma frais congelé, en fonction de l'anémie ou de la coagulopathie associée).) ou des plaquettes.

Si les saignements ne peuvent pas être contrôlés par les mesures ci-dessus, soit l'administration d'un inhibiteur spécifique du facteur Xa (andexanet alfa), qui antagonise l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban, soit un agent anti-coagulant spécifique, tel que concentré de complexe prothrombique (PCC), concentré de complexe prothrombique activé (APCC) ou facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagé. Cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les personnes recevant du rivaroxaban est actuellement très limitée. La recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Une nouvelle dose de facteur VIIa recombinant doit être envisagée et titrée en fonction de l'amélioration du saignement. Selon la disponibilité locale, une consultation avec un expert en coagulation doit être envisagée en cas d'hémorragie majeure. Le sulfate de protamine et la vitamine K ne devraient pas affecter l'activité anticoagulante du rivaroxaban. Il existe une expérience limitée avec l'acide tranexamique et aucune expérience avec l'acide aminocaproïque et l'aprotinine chez les personnes recevant du rivaroxaban. Il n'y a ni justification scientifique du bénéfice ni expérience de l'utilisation de la desmopressine hémostatique systémique chez les personnes recevant du rivaroxaban. En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le rivaroxaban ne devrait pas être dialysable.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'homme. Le temps de prothrombine (TP) est influencé par le rivaroxaban de manière dose-dépendante avec une corrélation étroite avec concentrations plasmatiques (valeur r égale à 0,98) si Neoplastin est utilisé pour le dosage. D'autres réactifs fourniraient des résultats différents. La lecture du PT doit être effectuée en quelques secondes, car l'INR n'est calibré et validé que pour les coumarines et ne peut être utilisé pour aucun autre anticoagulant. Chez les patients subissant une chirurgie orthopédique majeure, les centiles 5/95 pour le PT (néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c'est-à-dire au moment de l'effet maximal) variaient de 13 à 25 s (valeurs de base avant la chirurgie de 12 à 15 s).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le rivaroxaban est rapidement absorbé avec des concentrations maximales (C_{max}) apparaissant 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque complète et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour les comprimés dosés à 2,5 mg et 10 mg, quelles que soient les conditions de jeûne/nourriture. La prise avec de la nourriture n'affecte pas l'ASC ou la C_{max} du rivaroxaban aux doses de 2,5 mg et 10 mg. Les comprimés de rivaroxaban 2,5 mg et 10 mg peuvent être pris avec ou sans nourriture. La pharmacocinétique du rivaroxaban est approximativement linéaire jusqu'à environ 15 mg une fois par jour. À des doses plus élevées, le rivaroxaban affiche une absorption limitée par la dissolution avec une biodisponibilité réduite et un taux d'absorption réduit avec une dose accrue. Ceci est plus marqué à jeun qu'à jeun. La variabilité de la pharmacocinétique du rivaroxaban est modérée avec une variabilité interindividuelle (CV%) allant de 30% à 40%, sauf le jour de l'intervention et le lendemain où la variabilité d'exposition est élevée (70%).

L'absorption du rivaroxaban dépend du site de sa libération dans le tractus gastro-intestinal. Une diminution de 29 % et 56 % de l'ASC et de la C_{max} par rapport au comprimé a été rapportée lorsque les granules de rivaroxaban sont libérés dans l'intestin grêle proximal. L'exposition est encore réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans l'intestin grêle distal ou le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration de rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car cela peut entraîner une absorption réduite et une exposition au rivaroxaban associée.

La biodisponibilité (ASC et C_{max}) était comparable pour 20 mg de rivaroxaban administré par voie orale sous forme de comprimé écrasé mélangé à de la purée de pommes, ou en suspension dans de l'eau et administré via une sonde gastrique suivie d'un repas liquide, par rapport à un comprimé entier. Compte tenu du profil pharmacocinétique prévisible et proportionnel à la dose du rivaroxaban, les résultats de biodisponibilité de cette étude sont probablement applicables à des doses plus faibles de rivaroxaban.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques chez l'homme est élevée à environ 92% à 95%, l'albumine sérique étant le principal composant de liaison. Le volume de distribution est modéré, Vs étant d'environ 50 litres.

Biotransformation et élimination

De la dose de rivaroxaban administrée, environ 2/3 subit une dégradation métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié éliminée par voie fécale. La 1/3 final de la dose administrée subit une excrétion rénale directe sous forme de substance active inchangée dans l'urine, principalement via une sécrétion rénale active.

Le rivaroxaban est métabolisé via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants du CYP. La dégradation oxydative de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux sites de biotransformation. D'après des études in vitro, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine P) et Bcrp (protéine de résistance au cancer du sein).

Le rivaroxaban inchangé est le composé le plus important dans le plasma humain, aucun métabolite circulant majeur ou actif n'étant présent. Avec une clairance systémique d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration orale, l'élimination devient limitée par le taux d'absorption. L'élimination plasmatique du rivaroxaban se produit avec des demi-vies terminales de 5 à 9 heures chez les sujets jeunes et avec des demi-vies terminales de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité juvénile n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. Renseignements pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline BP

Lactose monohydraté BP

Sodium Lauryl Sulfate BP

Stéarate de Magnésium BP

Instacoat Universel A05G04924

Crosscarmellose sodique BP

Hypromellose BP

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation du médicament tel que conditionné pour la vente
36 mois

6.4 Précaution particulière de stockage

Conserver en dessous de 30°C. Protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu du récipient

Alu-PVC/PVDC– blister transparent de 10 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Aucune exigence particulière.

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

Pinnacle Life Science Pvt. Ltd.
Mahendra Industrial Estate, Ground Floor
Plot no .109-D, Rd no 29
Sion (East), Mumbai 400 022, INDIA.

8. Numéro d'autorisation de mise sur le marché :

MNB/08/730

9. Nom du fabricant :

Pinnacle Life Science Pvt. Ltd.
Khasra No. 1328-1330, Village Manpura, Tehsil-Baddi,
Distt. Solan, Himachal Pradesh (H.P.) - 174101, India.

10. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

20-03-2009

11. Date de révision du texte
