

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

VAROSUN® Comprimés pelliculés

Rivaroxaban 10mg et 20mg

Ces informations sont destinées à être utilisées par les professionnels de la santé

▼ Ce médicament est soumis à une surveillance supplémentaire. Cela permettra d'identifier rapidement les nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable présumé. Voir le point 4.8 pour savoir comment signaler les effets indésirables.

1. Nom du médicament

VAROSUN 10 mg ou 20mg comprimés pelliculés

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg ou 20mg de rivaroxaban

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 9,207 mg, ou 8,382 mg ou 8,470 mg de lactose (sous forme de monohydrate), voir section 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimés biconvexes ronds, rose clair (6 mm de diamètre, 9 mm de rayon de courbure) portant l'inscription "erye" d'un côté et "10" ou "20" de l'autre côté

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients adultes subissant une arthroplastie défective de la hanche ou du genou.

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des TVP et EP récurrentes chez les adultes. (Voir la section 4.4 pour les patients souffrant d'EP hémodynamiquement instable).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

La durée du traitement dépend du risque individuel du patient pour la thromboembolie veineuse, qui est déterminée 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 opération majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre VAROSUN immédiatement et continuer le lendemain avec une prise quotidienne comme auparavant.

Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des TVP et EP récurrentes

La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou EP aiguës est de 15 mg deux fois par jour pendant les trois premières semaines, suivie de 20 mg une fois par jour pour le traitement continu et la prévention des TVP et EP récurrentes.

Une thérapie de courte durée (au moins 3 mois) doit être envisagée chez les patients souffrant de TVP ou d'EP provoquées par des facteurs de risque transitoires majeurs (c'est-à-dire une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients souffrant de TVP ou d'EP provoquées sans lien avec des facteurs de risque transitoires majeurs, de TVP ou d'EP non provoquées ou d'antécédents de TVP ou d'EP récurrentes.

Lorsqu'une prévention prolongée des TVP et EP récurrentes est indiquée (après l'achèvement d'un traitement d'au moins 6 mois pour une TVP ou une EP), la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour. Chez les patients chez qui le risque de TVP ou d'EP récurrente est considéré comme élevé comme ceux qui présentent des comorbidités compliquées, ou qui ont développé une TVP ou une EP récurrente en prévention prolongée avec VAROSUN 10 mg une fois par jour, une dose de VAROSUN de 20 mg une fois par jour doit être envisagée.

La durée du traitement et le choix de la dose doivent être individualisés après une évaluation minutieuse des avantages du traitement par rapport au risque de saignement (voir section 4.4).

	Durée	Programme de dosage	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des TVP et EP récurrentes	Jour 1-21	15 mg deux fois par jour 30 mg	30 mg
	À partir du 22e jour	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention de la TVP et de l'EP récurrentes	Après l'achèvement d'un traitement d'au moins 6 mois pour la TVP ou l'EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

Pour faciliter le passage de la dose de 15 mg à 20 mg après le 21e jour, il existe un kit de démarrage de 4 semaines de VAROSUN pour le traitement des TVP/EP.

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

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

Passage des antagonistes de la vitamine K (AVK) à VAROSUN

Pour les patients traités pour une TVP, une EP et la prévention des récurrences, le traitement par AVK doit être arrêté et le traitement par VAROSUN doit être initié dès que le RIN atteint ≤ 2.5 .

Lors du passage des patients de l'AVK à VAROSUN, les valeurs du rapport international normalisé (RIN) seront faussement élevées après la prise de VAROSUN. Le RIN n'est pas valable pour mesurer l'activité anticoagulante du VAROSUN, et ne doit donc pas être utilisé (voir section 4.5).

Passage de VAROSUN aux antagonistes de la vitamine K (AVK)

Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante pendant la transition de VAROSUN au AVK. Une anticoagulation adéquate continue doit être assurée pendant toute transition vers un autre anticoagulant. Il convient de noter que VAROSUN peut contribuer à un RIN élevé.

Chez les patients qui passent de VAROSUN à l'AVK, l'AVK doit être administré simultanément jusqu'à ce que le RIN soit de ≥ 2.0 . Pendant les deux premiers jours de la période de transition, il convient d'utiliser la dose initiale standard d'AVK, suivie de la dose d'AVK, en fonction du test du RIN. Lorsque les patients prennent à la fois VAROSUN et l'AVK, le RIN ne doit pas être testé avant 24 heures après la dose précédente, mais avant la dose suivante de VAROSUN. Une fois que le VAROSUN est arrêté le test du RIN peut être effectué de manière fiable au moins 24 heures après la dernière dose (voir sections 4.5 et 5.2).

Passage des anticoagulants parentéraux à VAROSUN

Pour les patients recevant actuellement un anticoagulant parentéral, interrompre l'anticoagulant parentéral et commencer VAROSUN 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle la prochaine administration prévue du médicament parentéral (par exemple, héparines de faible poids moléculaire) serait due ou au moment de l'interruption d'un médicament parentéral administré en continu (par exemple, héparine non fractionnée par voie intraveineuse).

Passage de VAROSUN aux anticoagulants parentéraux

Donner la première dose d'anticoagulant parentéral au moment où la prochaine dose de VAROSUN serait prise.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Les données cliniques limitées concernant les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) indiquent que les concentrations plasmatiques de rivaroxaban sont considérablement augmentées. Par conséquent, VAROSUN doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min (voir sections 4.4 et 5.2).

- Pour la prévention de la TEV chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de la hanche ou du genou, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50 - 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine 30- 49 ml/min) (voir section 5.2).

- Pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention des TVP et EP récurrentes, aucun ajustement de la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50 - 80 ml/min) (voir section 5.2).

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 - 49 ml/min) ou grave (clairance de la créatinine 15 - 29 ml/min) : les patients doivent être traités avec 15 mg deux fois par jour pendant les 3 premières semaines. Par la suite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour, une réduction de la dose de 20 mg une fois par jour à 15 mg une fois par jour doit être envisagée si le risque de saignement évalué du patient l'emporte sur le risque de TVP et d'EP récurrentes. La recommandation d'utiliser 15 mg est basée sur la modélisation pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans ce contexte clinique (voir sections 4.4, 5.1 et 5.2).

Lorsque la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose par rapport à la dose recommandée.

Insuffisance hépatique

VAROSUN est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie hépatique associée à une coagulopathie et un risque d'hémorragie cliniquement pertinent, y compris les patients cirrhotiques avec Child Pugh B et C (voir sections 4.3 et 5.2).

Population âgée

Pas d'ajustement de la dose (voir section 5.2)

Poids corporel

Pas d'ajustement de la dose (voir section 5.2)

Genre

Pas d'ajustement de la dose (voir section 5.2)

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de VAROSUN chez les enfants de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, l'utilisation de VAROSUN n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'administration

VAROSUN est destiné à un usage oral.

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir les points 4.5 et 5.2).

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés entiers, le comprimé VAROSUN peut être écrasé et mélangé avec de l'eau ou de la purée de pommes immédiatement avant l'utilisation et administré par voie orale.

Le comprimé VAROSUN écrasé peut également être administré par sonde gastrique après confirmation de l'emplacement correct de la sonde. Le comprimé écrasé doit être administré dans une petite quantité d'eau par une sonde gastrique, après quoi il doit être rincé à l'eau (voir section 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients énumérés à la section 6.1. Saignement actif cliniquement significatif.

Lésion ou affection, si elle est considérée comme un risque significatif 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 rachidienne récente, une chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, une hémorragie intracranienne récente, des varices oesophagiennes connues ou suspectées, des malformations artério-veineuses, des anévrysmes vasculaires ou des anomalies vasculaires intraspinales ou intracérébrales majeures.

Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple l'héparine non fractionnée (UFH), les héparines de faible poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), les dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), les anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de changement de traitement anticoagulant (voir section 4.2) ou lorsque l'UFH est administrée aux doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux ou artériel central ouvert (voir section 4.5).

Maladie hépatique associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie cliniquement pertinent, y compris les patients cirrhotiques chez les enfants Pugh B et C (voir section 5.2).

Grossesse et allaitement (voir section 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance clinique conforme à la pratique de l'anticoagulation est recommandée pendant toute la durée du traitement.

Risque hémorragique

Comme pour les autres anticoagulants, les patients qui prennent VAROSUN doivent être surveillés de près pour détecter tout signe de saignement. Il est recommandé de l'utiliser avec prudence dans les cas de risque accru d'hémorragie. L'administration de VAROSUN doit être interrompue en cas d'hémorragie grave (voir section 4.9).

Au cours des études cliniques, des saignements de la muqueuse (c'est-à-dire épistaxis, saignements gingivaux, gastro-intestinaux, génito-urinaires, y compris des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des règles) et de l'anémie ont été observés plus fréquemment pendant le traitement de longue durée par le rivaroxaban que pendant le traitement par l'AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, des tests de laboratoire sur l'hémoglobine et l'hématocrite pourraient être utiles pour détecter les saignements occultes et quantifier la pertinence clinique des saignements manifestes, selon ce qui est jugé approprié.

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillé ci-dessous, sont exposés à un risque accru d'hémorragie. Ces patients doivent être surveillés attentivement pour détecter les signes et symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après le début du traitement (voir section 4.8). Chez les patients recevant VAROSUN pour la prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie défective de la hanche ou du genou, cela peut se

faire par un examen physique régulier des patients, une observation étroite du drainage chirurgical de la plaie et des mesures périodiques de l'hémoglobine.

Toute chute inexpliquée de l'hémoglobine ou de la pression artérielle doit conduire à la recherche d'un site de saignement.

Bien que le traitement au rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance systématique de l'exposition, les niveaux de rivaroxaban mesurés à l'aide d'un dosage quantitatif calibré anti-facteur Xa peuvent être utiles dans des situations exceptionnelles où la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à éclairer les décisions cliniques, par exemple en cas de surdose et d'intervention chirurgicale d'urgence (voir les sections 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les taux plasmatiques de rivaroxaban peuvent être considérablement augmentés (1,6 fois en moyenne), ce qui peut entraîner un risque accru de saignement. VAROSUN doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min (voir sections 4.2 et 5.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 - 49 ml/min) recevant en même temps d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban, VAROSUN doit être utilisé avec prudence (voir section 4.5).

Interaction avec d'autres médicaments

L'utilisation de VAROSUN n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement systémique concomitant avec des antimycotiques azoïques (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 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 un risque accru de saignement (voir section 4.5).

Il faut être prudent si les patients sont traités simultanément avec des médicaments affectant l'hémostase tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (ASA) et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN). Pour les patients présentant un risque de maladie gastro-intestinale ulcéreuse, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir section 4.5).

Autres facteurs de risque hémorragique

Comme les autres antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie, par exemple :

- les troubles hémorragiques congénitaux ou acquis
- hypertension artérielle sévère non contrôlée
- d'autres maladies gastro-intestinales sans ulcération active qui peuvent potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par exemple, les maladies inflammatoires de l'intestin, l'œsophagite, la gastrite et le reflux gastro-œsophagien)
- rétinopathie vasculaire
- bronchectasie ou antécédents d'hémorragie pulmonaire

Patients porteurs de prothèses valvulaires

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé pour la thromboprophylaxie chez les patients ayant récemment subi un remplacement de la valve aortique par transcathétérisme (TAVR). L'innocuité et l'efficacité de VAROSUN n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; par conséquent, il n'existe pas de données permettant d'affirmer que VAROSUN assure une anticoagulation adéquate dans cette population de patients. Le traitement par VAROSUN n'est pas recommandé pour ces patients.

Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux directs (AOD), dont le rivaroxaban, ne sont pas recommandés pour les patients ayant des antécédents de thrombose et chez qui on a diagnostiqué un

syndrome d'antiphospholipides. En particulier pour les patients qui sont triple positifs (pour l'anticoagulant du lupus, les anticorps anticardiolipine, et les anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement avec les AOD pourrait être associé à des taux accrus d'événements thrombotiques récurrents par rapport à la thérapie antagoniste de la vitamine K.

Chirurgie de la fracture de la hanche

Le rivaroxaban n'a pas fait l'objet d'études cliniques interventionnelles chez des patients subissant une opération pour une fracture de la hanche afin d'évaluer son efficacité et sa sécurité.

Les patients souffrant d'EP hémodynamiquement instable ou ceux qui nécessitent une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

VAROSUN n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire qui sont hémodynamiquement instables ou qui peuvent subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, car l'innocuité et l'efficacité de VAROSUN n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Anesthésie rachidienne / péridurale ou ponction

Lorsqu'une anesthésie neuraxiale (anesthésie rachidienne/épidurale) ou une ponction rachidienne/épidurale est utilisée, les patients traités avec des agents antithrombotiques pour prévenir les complications thromboemboliques risquent de développer un hématome épidural ou rachidien qui peut entraîner une paralysie à long terme ou permanente. Le risque de ces événements peut être augmenté par l'utilisation postopératoire de cathéters épiduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté par des ponctions péridurales ou rachidiennes traumatiques ou répétées. Les patients doivent être fréquemment surveillés pour détecter les signes et les symptômes de troubles neurologiques (par exemple, engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si un trouble neurologique est constaté, un diagnostic et un traitement d'urgence sont nécessaires. Avant une intervention neuraxiale, le médecin doit examiner les avantages potentiels par rapport aux risques chez les patients anticoagulés ou chez les patients devant être anticoagulés pour une thromboprophylaxie.

Pour réduire le risque potentiel d'hémorragie associé à l'utilisation simultanée du rivaroxaban et de l'anesthésie neuraxiale (épidurale/rachidienne) ou de la ponction lombaire, il faut tenir compte du profil pharmacocinétique du rivaroxaban. La mise en place ou l'enlèvement d'un cathéter épidural ou d'une ponction lombaire est plus efficace lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible (voir section 5.2). 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 l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.

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

Recommandations de dosage avant et après les procédures invasives et les interventions chirurgicales autres que les arthroplasties défectives de la hanche ou du genou

Si une procédure invasive ou une intervention chirurgicale est nécessaire, VAROSUN 10 mg doit être arrêté au moins 24 heures avant l'intervention, si possible et sur la base du jugement clinique du médecin.

Si l'intervention ne peut être retardée, le risque accru de saignement doit être évalué en fonction de l'urgence de l'intervention.

VAROSUN doit être recommencé dès que possible après l'intervention invasive ou chirurgicale, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait été établie, comme déterminé par le médecin traitant (voir section 5.2).

Population âgée

L'augmentation de l'âge peut accroître le risque d'hémorragie (voir section 5.2).

Réactions dermatologiques

Des réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique et le syndrome DRESS, ont été signalées lors de la surveillance post-commercialisation en association avec l'utilisation du rivaroxaban (voir section 4.8). Les patients semblent être les plus exposés à ces réactions au début du traitement :

l'apparition de la réaction se produit 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 grave (par exemple, étendue, intense et/ou cloque), ou de tout autre signe d'hypersensibilité associé à des lésions des muqueuses.

Informations sur les excipients

VAROSUN contient du lactose. Les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de carence totale en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Inhibiteurs de CYP3A4 et de P-gp

La co-administration de rivaroxaban avec le kétoconazole (400 mg une fois par jour) ou le ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois / 2,5 fois de l'AUC moyenne du rivaroxaban et de 1,7 fois / 1,6 fois de la Cmax moyenne du rivaroxaban, avec des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques qui peuvent entraîner un risque accru de saignement. Par conséquent, l'utilisation de VAROSUN n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement systémique concomitant avec des antimycotiques azoïques 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 du P-gp (voir section 4.4).

Les substances actives qui n'inhibent fortement qu'une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, soit le CYP3A4 soit la P-gp, devraient augmenter les concentrations plasmatiques de rivaroxaban dans une moindre mesure. 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 la SSC moyenne du rivaroxaban et de 1,4 fois de la Cmax. 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 souffrant d'insuffisance rénale : voir la section 4.4).

L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois de l'AUC et de la Cmax 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'AUC moyenne du rivaroxaban et de 1,6 fois de la Cmax 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'AUC moyenne du rivaroxaban et de 1,6 fois de la Cmax par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine est additif à celui de l'insuffisance rénale (voir section 4.4).

Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois de la SSC moyenne du rivaroxaban et de 1,3 fois de la Cmax moyenne. 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. (Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale : voir la section 4.4).

Compte tenu du peu de données cliniques disponibles sur la dronédarone, la co-administration avec le rivaroxaban doit être évitée.

Anticoagulants

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

En raison du risque accru de saignement, il convient de faire attention si les patients sont traités en même temps que d'autres anticoagulants (voir sections 4.3 et 4.4).

AINS/inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire

Aucune prolongation cliniquement pertinente du temps de saignement n'a été observée 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 était co-administré avec 500 mg d'acide acétylsalicylique.

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

Il faut être prudent si les patients sont traités en même temps que des AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) et des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, car ces médicaments augmentent également le risque de saignement (voir section 4.4).

Les ISRS/IRSN

Comme pour les autres anticoagulants, il est possible que les patients courent un risque accru d'hémorragie en cas d'utilisation concomitante avec des ISRS ou des IRSN en raison de leur effet sur les plaquettes. Lors de l'utilisation concomitante dans le programme clinique du rivaroxaban, des taux numériquement plus élevés de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement pertinents ont été observés dans tous les groupes de traitement.

Warfarine

Le passage des patients de l'antagoniste de la vitamine K warfarine (RIN 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (RIN 2,0 à 3,0) a augmenté le temps de prothrombine/RIN (néoplastine) plus qu'additivement (des valeurs individuelles du RIN allant jusqu'à 12 peuvent être observées), alors que les effets sur le TCA, 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, on peut utiliser l'activité anti-facteur Xa, la PiCT et le Heptest, car ces tests n'ont pas été affectés par la warfarine. Le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le PT, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ne reflétaient que l'effet du rivaroxaban.

S'il est souhaité de tester les effets pharmacodynamiques de la warfarine pendant la période de conversion, la mesure de l'INR peut être utilisée à la tourelle de rivaroxaban (24 heures après la prise précédente de rivaroxaban) car ce test est peu affecté par le rivaroxaban à ce moment-là.

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

Inducteurs du cytochrome CYP3A4

La co-administration de rivaroxaban et de 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 et d'autres puissants inducteurs du CYP3A4 (par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) peut également entraîner une réduction 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 les signes et symptômes d'une 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 (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'inhibe ni n'induit aucune isoforme majeure du CYP comme le CYP3A4.

Aucune interaction cliniquement pertinente avec l'alimentation n'a été observée (voir la rubrique 4.2).

Paramètres de laboratoire

Les paramètres de coagulation (par exemple PT, aPTT, HepTest) sont affectés comme prévu par le mécanisme d'action du rivaroxaban (voir la rubrique 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité et l'efficacité de VAROSUN n'ont pas été établies chez les femmes enceintes. Des études menées sur les animaux, ont montré une toxicité pour la reproduction (voir la rubrique 5.3). En raison de la toxicité potentielle pour la reproduction, du risque intrinsèque de saignement et de la preuve que le rivaroxaban traverse le placenta, VAROSUN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir la rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse pendant le traitement par le rivaroxaban.

Allaitement maternel

L'innocuité et l'efficacité de VAROSUN n'ont pas été établies chez les femmes qui allaitent. Des données d'études menées sur les animaux indiquent que le rivaroxaban est sécrété dans le lait. VAROSUN est donc contre-indiqué pendant l'allaitement (voir la rubrique 4.3). Une décision doit être prise quant à l'arrêt de l'allaitement maternel ou à l'arrêt/absence de traitement.

Fertilité

Aucune étude spécifique sur le rivaroxaban chez l'homme n'a été menée pour évaluer les effets sur la fertilité. Dans une étude sur la fertilité masculine et féminine chez le rat, aucun effet n'a été observé (voir la rubrique 5.3).

4.7 Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VAROSUN a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'une syncope (peu fréquente) et des étourdissements (fréquents) ont été signalés (voir la rubrique 4.8). Les patients souffrant de ces effets indésirables ne doivent pas conduire ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53 103 patients exposés au rivaroxaban (voir tableau 1).

Tableau 1: Nombre de patients soumis à l'étude, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention de la thromboembolie veineuse (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6097	10 mg	39 jours
Prévention de l'ETEVE chez les patients présentant une affection médicale	3997	10 mg	39 jours
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences	6790	Jour 1 - 21 : 30 mg À partir du 22 ^e jour : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des	7750	20 mg	41 mois

embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire			
Prévention des événements athérombotiques chez les patients après un syndrome coronarien aigu (SCA)	10225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administrés avec de l'ASA ou de l'ASA plus du clopidogrel ou ticlopidine	31 mois
Prévention des événements athérombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	18244	5 co-administrés avec de l'ASA ou 10 mg uniquement	47 mois
* Les patients ayant reçu au moins une dose de rivaroxaban			

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients recevant du rivaroxaban étaient des hémorragies (voir la rubrique 4.4. et la rubrique "Description de certains effets indésirables" ci-dessous) (Tableau 2). Les saignements les plus fréquemment signalés étaient l'épistaxis (4,5 %) et une hémorragie du tube gastro-intestinal (3,8 %).

Tableau 2 : Taux de survenue des saignements* et d'anémie chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III achevées

Indication	Saignements	Anémie
Prévention de la thromboembolie veineuse (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6,8% des patients	5,9% des patients
Prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients présentant une affection médicale	12,6% des patients	2,1% des patients
Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récurrences	23% des patients	1,6% des patients
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	28 per 100 patient-années	2,5 per 100 patient-années
Prévention des événements athérombotiques chez les patients après un SCA	22 per 100 patient-années	1,4 per 100 patient-années
Prévention des événements athérombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	6,7 per 100 patient-années	0,15 per 100 patient-années**
* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, signalés et adjudiqués. ** Dans l'étude COMPASS, l'incidence de l'anémie est faible car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée		

Tableau résumant les effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables signalés pour VAROSUN sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous par classe de systèmes et d'organes (classification MedDRA) et selon la convention suivante:

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 ($< 1/10\,000$)

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

Tableau 3 : ensembles des effets indésirables signalés chez les patients lors des essais cliniques de phase III ou lors d'une utilisation post-commercialisation*.

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (y compris élévation de la numération des plaquettes) ^A , Thrombopénie			
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique, dermatite allergique, angio-œdème et œdème allergique		Réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (y compris hémorragie conjonctivale)				
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Epistaxis, hémoptysie				
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie,	Sécheresse buccale			

nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A				
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, Élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines ^A , élévation des GTA	Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit (y compris des cas peu courants de prurit généralisé), éruptions cutanées, ecchymoses, hémorragies cutanées et sous- cutanées	Urticaria		Syndrome de Stevens- Johnson/ Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome de DRESS	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur des extrémités ^A	Hemarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement
Affections rénales et urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (y compris hématurie et ménomorragie ^B), insuffisance rénale (y compris augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de l'urée sanguine)				Insuffisance rénale / insuffisance rénale grave après un saignement assez suffisant pour provoquer une hypoperfusion
Affections générales et anomalies au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, diminution générale de la force et de la	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Œdème localisé ^A		

vivacité (y compris fatigue et asthénie)				
Investigations				
	Elevation du LDH ^A , augmentation de la lipase ^A , augmentation de l'amylase ^A			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie de la plaie), contusion, plaie suintante ^A		Pseudoanévrisme vasculaire ^C		
	A: effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou) B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques après un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée) chez des patients après un SCA (suite à une intervention coronarienne percutanée) * Une approche sélective pré définie a été utilisée pour la collecte des événements indésirables. Vu que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été incluses dans ce tableau pour le calcul de la fréquence.			

Description de certains effets indésirables

En raison de son mode d'action pharmacologique, l'utilisation de VAROSUN 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 une issue fatale) varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir la rubrique 4.9 "Gestion des saignements"). Dans les études cliniques, des saignements de muqueuse (c'est-à-dire l'épistaxis, les saignements gingivaux, gastro-intestinaux, génito-urinaires, y compris les saignements vaginaux anormaux ou l'augmentation des saignements menstruels) et une anémie ont été observés plus fréquemment au cours du traitement de longue durée avec le rivaroxaban que lors du traitement avec le AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, des tests de laboratoire sur l'hémoglobine et l'hématocrite pourraient être utiles pour détecter les saignements occultes et quantifier la pertinence clinique des saignements manifestes, selon ce qui est jugé approprié. Le risque de saignement peut être accru dans certains groupes de patients, par exemple les patients souffrant d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou sous traitement concomitant affectant l'hémostase (voir la rubrique 4.4 "Risque hémorragique"). Les saignements menstruels peuvent être intensifiés et/ou prolongés. Les complications hémorragiques peuvent se présenter sous forme de faiblesse, de pâleur, de vertiges, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et de choc inexplicables. Dans

certain cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels que des douleurs thoraciques ou une angine de poitrine ont été observés.

Des complications connues et secondaires à des hémorragies graves, telles que le syndrome des loges et l'insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées en ce qui concerne VAROSUN. Par conséquent, la possibilité d'une hémorragie doit être prise en compte dans l'évaluation de l'état de tout patient sous anticoagulant.

Déclaration des effets indésirables présumés

Il est important de signaler les effets indésirables présumés après l'autorisation du médicament. Cela permet de surveiller en permanence le rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable présumé via le système de carte jaune, sur le site web : <https://yellowcard.mhra.gov.uk> ou à rechercher la carte jaune MHRA sur Google Play ou Apple App Store.

4.9 Surdosage

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

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

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

Gestion des saignements

Si une complication hémorragique survient 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 (voir la rubrique 5.2). La prise en charge doit être individualisée en fonction de la gravité et de la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique approprié peut être utilisé selon les besoins, comme une compression mécanique (par exemple pour une épistaxis sévère), une hémostase chirurgicale avec des procédures de contrôle des saignements, un remplacement des liquides et un soutien hémodynamique, des produits sanguins (globules rouges sous emballage ou plasma frais congelé selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou des plaquettes.

Si les saignements ne peuvent être contrôlés par les mesures ci-dessus, il convient d'envisager soit l'administration d'un agent spécifique d'inversion de l'inhibiteur du facteur Xa (andexanet alfa), qui antagonise l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban, ou d'un agent spécifique d'inversion des procoagulants, tel que le concentré de complexe prothrombinique (PCC), le concentré de complexe prothrombinique activé (APCC) ou le facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). Toutefois, l'expérience clinique actuelle de l'utilisation de ces médicaments chez les personnes recevant du rivaroxaban est très limitée. La recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage du facteur VIIa recombinant doit être envisagé et titré en fonction de l'amélioration des saignements. En fonction de la disponibilité locale, une consultation avec un expert en coagulation doit être envisagée en cas de saignements importants (voir la rubrique 5.1).

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 d'expérience sur 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

Groupe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa, code ATC : B01AF01

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Une inhibition proportionnelle à la dose administrée de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'homme. Le temps de prothrombine (TP) est influencé par le rivaroxaban de manière proportionnelle à la dose administrée avec une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques (valeur r égale 0,98) si l'on utilise de la néoplastine pour le dosage. D'autres réactifs donneraient des résultats différents. La lecture du temps de Quick 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 percentiles 5/95 pour le temps de Quick (néoplastine) 2 à 4 heures après la prise des comprimés (c'est-à-dire au moment de l'effet maximal) se situaient entre 13 et 25 s (valeurs de base avant l'opération 12 à 15 s).

Dans une étude de pharmacologie clinique sur l'inversion de la pharmacodynamique du rivaroxaban chez des sujets adultes en bonne santé ($n=22$), les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types différents de PCC, un PCC à 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un PCC à 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X) ont été évalués. La PCC à 3 facteurs a réduit les valeurs moyennes de PT pour la néoplastine d'environ 1,0 seconde en 30 minutes, par rapport aux réductions d'environ 3,5 secondes observées avec la PCC à 4 facteurs. En revanche, la PCC à 3 facteurs a eu un effet global plus important et plus rapide que la PCC à 4 facteurs sur l'inversion des changements dans la production de thrombine endogène (voir la rubrique 4.9).

Le temps de thromboplastine partiel activé (aPTT) et le HepTest sont également prolongés en fonction de la dose ; cependant, ils ne sont pas recommandés pour l'évaluation de l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation pendant le traitement avec le rivaroxaban en routine clinique. Toutefois, si les niveaux de rivaroxaban cliniquement indiqués peuvent être mesurés par des tests quantitatifs calibrés anti-facteur Xa (voir la rubrique 5.2).

Efficacité et sécurité cliniques

Prévention de l'ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou

Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban en prévention de l'ETEV, c'est-à-dire la thrombose veineuse profonde (TVP) proximale et distale et l'embolie pulmonaire (EP) chez les patients subissant une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs. Plus de 9 500 patients (7 050 pour une arthroplastie totale de la hanche et 2 531 pour une arthroplastie totale du genou) ont fait l'objet d'études cliniques de phase III randomisées et contrôlées en double aveugle, le programme RECORD.

Une dose de 10 mg de Rivaroxaban administrée une fois par jour (od) et initiée au plus tôt 6 heures après l'opération, a été comparée à une dose de 40 mg d'énoxaparine administrée une fois par jour et initiée 12 heures avant l'opération.

Dans les trois études de phase III (voir tableau 4), le rivaroxaban a réduit de manière significative le taux d'ETEV totale (toute TVP détectée par voie veineuse ou symptomatique, EP non fatale et décès) et d'ETEV majeure (TVP proximale, EP non fatale et décès lié à la ETEV), les paramètres d'efficacité primaires et secondaires majeurs prédéfinis. En outre, dans les trois études, le taux d'ETEV symptomatique (TVP symptomatique, EP non fatale, décès lié à une ETEV) était plus faible chez les patients traités avec le rivaroxaban que chez les patients traités avec l'énoxaparine.

Le principal critère d'évaluation de la sécurité, à savoir les hémorragies majeures, a montré des taux comparables chez les patients traités avec une dose de 10 mg de rivaroxaban par rapport à ceux traités par avec une dose de 40 mg d'énoxaparine.

Tableau 4 : Résultats en termes d'efficacité et d'innocuité issus des études cliniques de phase III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Population de l'étude	4541 les patients subissant une arthroplastie totale de la hanche			2509 les patients subissant une arthroplastie totale de la hanche			2531 les patients subissant une arthroplastie totale du genou		
Dose et durée du traitement après l'opération	Rivaroxaban 10 mg 1 fois/j 35 ± 4 jours	Enoxaparin 40 mg 1 fois/j 35 ± 4 jours	p	Rivaroxaban 10 mg 1 fois/j 35 ± 4 jours	Enoxaparin 40 mg 1 fois/j 12 ± 2 jours	p	Rivaroxaban 10 mg 1 fois/j 12 ± 2 jours	Enoxaparin 40 mg 1 fois/j 12 ± 2 jours	p
ETEV totale	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0.001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0.001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0.001
ETEV majeure	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0.001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0.001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0.01
ETEV symptomatique	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Saignements importants	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

L'analyse des résultats regroupés des études de phase III a corroboré les données obtenues dans les études individuelles concernant la réduction de l'ETEV totale, de l'ETEV majeure et de l'ETEV symptomatique avec 10 mg de rivaroxaban administré une fois par jour par rapport à 40 mg d'énoxaparine administré une fois par jour.

En plus du programme RECORD de phase III, une étude de cohorte ouverte (XAMOS), non interventionnelle et post-autorisation, a été menée auprès de 17413 patients subissant une chirurgie orthopédique majeure de la hanche ou du genou, afin de comparer le rivaroxaban à d'autres thromboprophylaxies pharmacologiques (normes de soins) en situation réelle. Une ETEV symptomatique est survenue chez 57 (0,6 %) des patients du groupe rivaroxaban (n=8778) et 88 (1,0%) des patients du groupe de traitement standard (n=8635; HR 0,63; 95% IC 0,43-0,91) ; population soumise à l'évaluation de l'innocuité. Des hémorragies majeures sont survenues chez 35 (0,4 %) et 29 (0,3 %) des patients dans les groupes rivaroxaban et bénéficiant de soins standards (HR 1,10; 95 % ICI 0,67-1,80). Les résultats étaient donc cohérents avec ceux des études pivots randomisées.

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

Le programme clinique de VAROSUN a été conçu pour démontrer l'efficacité de VAROSUN dans le traitement initial et le traitement continu de la TVP aiguë et de l'EP ainsi que dans la prévention des récurrences.

Plus de 12800 patients ont été évalués dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein TVP, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice) et une analyse poolée pré-définie des études Einstein TVP et Einstein PE a également été réalisée. La durée globale de traitement combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

Dans l'étude Einstein TVP, 3449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récurrences de TVP et d'EP (les patients présentant une EP symptomatique ont été exclus de cette étude). La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

Au cours des 3 premières semaines de traitement de la TVP aiguë le rivaroxaban a été administré en deux prises de 15 mg par jour. Par la suite, la dose administrée était de 20 mg de rivaroxaban par jour en prise unique.

Dans l'étude Einstein PE, 4832 patients atteints d'une EP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de l'EP et la prévention des récurrences de TVP et d'EP. La durée de traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon l'évaluation clinique de l'investigateur.

Pour le traitement initial de l'EP aiguë, la dose était de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines. Par la suite, la dose administrée était de 20 mg de rivaroxaban par jour en prise unique.

Dans les deux études Einstein TVP et Einstein PE, le traitement comparateur était l'énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours en association avec un anti-vitamine K jusqu'à atteindre un TQ/INR compris dans l'intervalle thérapeutique ($\geq 2,0$). Le traitement a ensuite été poursuivi avec un anti-vitamine K dont la dose a été ajustée de façon à maintenir les valeurs du TQ/INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0. Dans l'étude Einstein Extension, 1 197 patients atteints de TVP ou d'EP ont été étudiés dans le cadre de la prévention des récurrences de TVP et d'EP. La durée de traitement était, selon l'évaluation clinique de l'investigateur, de 6 ou 12 mois supplémentaires chez des patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois pour une thrombose veineuse. Le traitement par 20 mg de VAROSUN une fois par jour a été comparé à un placebo.

Les critères principaux et secondaires prédéfinis d'efficacité étaient identiques dans les études Einstein TVP, PE et Extension. Le critère principal d'efficacité était la récurrence symptomatique d'événements thromboemboliques veineux (ETEV), critère composite réunissant les récurrences de TVP ou les EP fatales ou non fatales. Le critère secondaire d'efficacité était un critère composite réunissant les récurrences de TVP, les EP n'ayant pas conduit au décès ainsi que la mortalité de toutes causes confondues.

Dans l'étude Einstein Choice, 3396 patients présentant une TVP et/ou une EP symptomatique confirmée et ayant reçu 6 - 12 mois de traitement anticoagulant ont été étudiés dans le cadre de la prévention des EP fatales ou des récurrences sous forme de TVP ou d'EP symptomatique non fatale. Les patients chez lesquels la poursuite d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique était indiquée, ont été exclus de l'étude. La durée du traitement était de 12 mois maximum, selon la date de randomisation de chacun (durée médiane : 351 jours). Les traitements par 20 mg de VAROSUN une fois par jour et par 10 mg de VAROSUN une fois par jour ont été comparés au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique une fois par jour.

Le critère principal d'efficacité était la récurrence symptomatique d'ETEV, critère composite réunissant les récurrences de TVP ou les EP fatales ou non fatales.

Dans l'étude Einstein TVP (voir le Tableau 5), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ($p < 0,0001$ [test de non-infériorité] ; Hazard Ratio (HR) : 0,680 [0,443 - 1,042] ; $p = 0,076$ [test de supériorité]). Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été en faveur du rivaroxaban, avec un HR de 0,67 (IC à 95% : 0,47 - 0,95, valeur nominale de $p = 0,027$). Les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 60,3% du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 189 jours et durant 55,4%, 60,1% et 62,8% du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement de durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de ETEV (p d'interaction = 0,932). Concernant les centres du tertile le plus élevé, le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,69 (IC à 95% : 0,35 - 1,35).

Les taux d'incidence des événements constituant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) et le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs), ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

Tableau 5 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein TVP

Population de l'étude		3449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement		VAROSUN ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N=1731	Énoxaparine/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N=1718

Récidive d'ETEV* symptomatique	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP et TVP symptomatiques	1 (0,1%)	0
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Evénements hémorragiques majeurs	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) 15 mg de Rivaroxaban deux fois par jour pendant 3 semaines, suivis de 20 mg une fois par jour

b) Énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK et AVK administré seul

* < 0,0001 (non-infériorité avec un HR pré défini de 2,0) ; HR : 0,680 (0,443 - 1,042), p = 0,076 (supériorité)

Dans l'étude Einstein PE (voir le tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité (p = 0,0026 (test de non- infériorité) ; HR : 1,123 [0,749 - 1,684]. Le bénéfice clinique net tel que pré défini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté avec un HR de 0,849 (IC à 95% : 0,633 - 1,139, valeur nominale de p = 0,275). Les valeurs de l'INR étaient comprises dans l'intervalle thérapeutique durant 63% du temps en moyenne pour une durée moyenne de traitement de 215 jours et durant 57%, 62% et 65% du temps respectivement pour chacun des groupes de traitement avec une durée prévue de 3, 6 et 12 mois. Dans le groupe énoxaparine/AVK, il n'a pas été établi de relation claire entre le niveau moyen des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR : 2,0 - 3,0) en tertiles de taille égale et l'incidence des récurrences de TVP (p d'interaction = 0,082). Concernant les centres du tertile le plus élevé le HR du rivaroxaban versus warfarine était de 0,642 (IC à 95% : 0,277 - 1,484).

Le taux d'incidence des événements constituant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) a été également plus faible dans le groupe de traitement rivaroxaban (10,3% (249/2 412)) que dans le groupe de traitement énoxaparine/AVK (11,4% (274/2 405)). Le taux d'incidence du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a été plus faible dans le groupe rivaroxaban (1,1% (26/2412)) que dans le groupe énoxaparine/AVK (2,2% (52/2405)) avec un HR de 0,493 (IC à 95% : 0,308 - 0,789).

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

Population de l'étude	4 832 patients atteints d'une embolie pulmonaire symptomatique aiguë	
Posologie et durée du traitement	VAROSUN^{a)} 3, 6 ou 12 mois N=2419	Énoxaparine/AVK^{b)} 3, 6 ou 12 mois N=2413
Récidive d'ETEV* symptomatique	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	23 (1,0%)	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/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Evénements hémorragiques majeurs	26 (1,1%)	52 (2,2%)
a) 15 mg de Rivaroxaban deux fois par jour pendant 3 semaines, suivis de 20 mg en une seule prise par jour b) Énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK et AVK administré seul * p < 0,0026 (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ; HR : 1,123 (0,749 - 1,684)		

Une analyse poolée prédefinie des résultats des études Einstein TVP et Einstein PE a été conduite (voir tableau 7).

Tableau 7 : Données d'efficacité et de tolérance de l'analyse poolée de phase III Einstein TVP et Einstein PE

Population de l'étude	8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire symptomatique aiguë	
Posologie et durée du traitement	VAROSUN ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N=4150	Énoxaparine /AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N=4131
Récidive d'ETEV* symptomatique	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP et TVP symptomatiques	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Evénements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Evénements hémorragiques majeurs	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) 15 mg de Rivaroxaban deux fois par jour pendant 3 semaines, suivis de 20 mg en une seule prise par jour
b) Énoxaparine administrée pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK et AVK administré seul
*p < 0,0001 (non-infériorité avec un HR prédéfini de 1,75) ; HR : 0,886 (0,661 - 1,186)

Le bénéfice clinique net tel que prédéfini (critère principal d'efficacité plus événements hémorragiques majeurs) dans l'analyse poolée a été rapporté avec un HR de 0,771 (IC à 95% : 0,614 - 0,967) ; valeur nominale de p = 0,0244.

Dans l'étude Einstein Extension (voir tableau 8), le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour les critères principaux et secondaires d'efficacité. Concernant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs), une incidence

numériquement plus élevée non significative a été observée chez les patients traités par le rivaroxaban à la dose de 20 mg une fois par jour en comparaison au placebo. Concernant le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents), les taux ont été plus élevés chez les patients traités par le rivaroxaban à la dose de 20 mg une fois par jour que chez les patients sous placebo.

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

Population de l'étude	1197 patients, traitement continu et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux	
Posologie et durée du traitement	VAROSUN ^{a)} 6 ou 12 mois N=602	Placebo 6 ou 12 mois N=594
Récurrence d'ETE* symptomatique	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Récurrence sous forme d'EP symptomatique	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Récurrence de TVP symptomatique	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP ayant conduit au décès/décès 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 à la dose de 20 mg en une seule prise par jour * p < 0,0001 (supériorité), HR : 0,185 (0,087 - 0,393)		

Dans l'étude Einstein Choice (voir le tableau 9), les traitements par VAROSUN à 20 mg et à 10 mg ont tous deux été supérieurs au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique concernant le critère principal d'efficacité. Le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs) a donné des résultats similaires chez les patients traités par VAROSUN à 20 mg et à 10 mg une fois par jour en comparaison au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique.

Tableau 9 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Choice

Population de l'étude	3396 patients, poursuite de la prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux		
Posologie	VAROSUN 20 mg une fois par jour N = 1107	VAROSUN 10 mg une fois par jour N=1127	AAS 100 mg une fois par jour N=1131
Durée médiane du traitement [intervalle interquartile]	349 [189-362] jours	353 [190-362] jours	350 [186-362] jours
Récurrence d'ETE symptomatique	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Récurrence sous forme d'EP symptomatique	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Récurrence sous forme de TVP symptomatique	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)

une EP ne peut être exclue			
Récidive d'ETEV symptomatique, IDM, AVC ou embolie systémique hors SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Événements hémorragiques majeurs	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Récidive d'ETEV symptomatique ou saignement majeur (bénéfice clinique net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (supériorité) VAROSUN 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)

** $p < 0,001$ (supériorité) VAROSUN 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)

+ VAROSUN 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), $p=0,0009$ (nominal)

++ VAROSUN 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,32 (0,18 - 0,55), $p<0,0001$ (nominal)

En plus du programme de phase III EINSTEIN, une étude de cohorte prospective, ouverte, non interventionnelle (XALIA) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les récurrences d'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et les décès. Au total, 5142 patients atteints de TVP en phase aiguë ont été inclus pour étudier la tolérance à long terme du rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant conventionnel dans des conditions réelles d'utilisation. Les taux des événements hémorragiques majeurs, de récurrences d'ETEV et des décès toutes causes confondues observés avec le rivaroxaban ont été de 0,7%, 1,4% et 0,5% respectivement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient différentes notamment l'âge, la présence d'un cancer et d'insuffisance rénale. Une analyse ajustée selon un score de propension pré-spécifié a été utilisée pour ajuster les différences à l'inclusion, malgré cela, des facteurs de confusion résiduels sont susceptibles d'influencer les résultats. Les HRs ajustés comparant le rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récurrences d'ETEV et les décès toutes causes confondues ont été de 0,77 (IC à 95% : 0,40 - 1,50), 0,91 (IC à 95% : 0,54 - 1,54) et 0,51 (IC à 95% : 0,24 - 1,07) respectivement.

Ces résultats en pratique clinique sont cohérents avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

Patients présentant un profil à haut risque de syndrome des antiphospholipides (SAPL) triple positif

Dans le cadre d'une étude randomisée, en ouvert, multicentrique, sponsorisée et menée par un investigateur, avec adjudication des critères d'évaluation en aveugle, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez les patients avec des antécédents de thrombose, présentant un SAPL et un risque élevé d'événements (positivité de l'ensemble des 3 tests antiphospholipides de manière persistante : l'anticoagulant circulant lupique, les anticorps anti-cardiolipine et les anticorps anti-β2-glycoprotéine I.). L'essai a été interrompu prématurément après la participation de 120 patients du fait de la survenue d'un nombre excessif d'événements thromboemboliques chez les patients du groupe rivaroxaban. Le suivi moyen était de 569 jours. 59 patients ont été randomisés pour recevoir du rivaroxaban 20 mg (15 mg pour les patients présentant une clairance de la créatinine < 50 mL/min) et 61 pour recevoir de la warfarine (INR 2,0-3,0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés recevant du rivaroxaban (4 AVC

ischémiques et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement thromboembolique n'a été recensé chez les patients randomisés recevant de la warfarine. Un événement hémorragique majeur est survenu chez 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine.

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VAROSUN dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des événements thromboemboliques. Elle a par ailleurs accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VAROSUN dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements thromboemboliques (voir rubrique 4.2 pour les informations relatives à l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont atteintes 2 à 4 heures après la prise du comprimé.

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100%) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris à jeun ou pendant les repas. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C_{max} du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg. Les comprimés de 2,5 mg et 10 mg de rivaroxaban peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose. Ce phénomène est plus marqué lors d'une prise à jeun que lors d'une prise avec des aliments. La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30% et 40%, excepté le jour de l'opération et le jour suivant où la variabilité de l'exposition est élevée (70%).

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. En comparaison du comprimé, une diminution de 29% et 56% de l'ASC et de la C_{max} a été observée lorsque le rivaroxaban sous forme de granulés est libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition est davantage réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac doit être évitée car elle peut entraîner une réduction de l'absorption du rivaroxaban et de l'exposition associée.

La biodisponibilité (ASC et C_{max}) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique, suivi d'un repas liquide, sont comparables. Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent éventuellement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

Distribution

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez l'homme est élevé, environ 92% à 95%, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le V_{eq} est d'environ 50 litres.

Biotransformation et élimination

Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.

Le rivaroxaban est métabolisé via le CYP3A4, le CYP2J2 et les mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation.

D'après les études in vitro, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (protéine de résistance au cancer du sein).

Le rivaroxaban sous forme inchangée est le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation. Sa clairance systémique étant d'environ 10 l/h, le rivaroxaban peut être classé comme une substance à faible clairance. Après administration par voie intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration par voie orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

Populations particulières

Sexe

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

Personnes âgées

Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes, avec une ASC moyenne environ 1,5 fois supérieure, principalement en raison de la réduction de la clairance totale (apparente) et rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Poids

Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (moins de 25%). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Différences inter-ethniques

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente se rapportant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du rivaroxaban n'a été relevée entre les populations caucasiennes, afro-américaines, hispaniques, japonaises ou chinoises.

Insuffisance hépatique

Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh), les modifications des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban observées étaient mineures (multiplication par 1,2 en moyenne de l'ASC du rivaroxaban), d'amplitude comparable à celles observées chez les sujets sains du groupe témoin. Chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child Pugh), l'ASC moyenne du rivaroxaban a été multipliée par 2,3, augmentation significative par rapport aux volontaires sains. L'ASC du produit non lié a été multipliée par 2,6. Ces patients ont également présenté une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

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

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

Insuffisance rénale

Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban et la diminution de la fonction rénale évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine (ClCr). Chez les personnes présentant une insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (ASC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques

ont été plus marquées. Chez les personnes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire, multipliée respectivement par 1,3 ; 2,2 et 2,4. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

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

Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban à la dose de 10 mg une fois par jour pour la prévention des ETEV, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90%) 2 à 4 h et environ 24 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) étaient respectivement de 101 (7 - 273) et 14 (4 - 51) mcg/l.

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et plusieurs critères d'évaluation PD (inhibition du facteur Xa, TQ, TCA, Heptest) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 5 à 30 mg deux fois par jour). Le rapport entre la concentration de rivaroxaban et l'activité du facteur Xa a été très bien décrit par un modèle E_{max} . En ce qui concerne le TQ, le modèle linéaire fournit également une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Lorsque le réactif néoplastine est utilisé, la TQ de référence est d'environ 13 s et la pente est d'environ 3 à 4 s/(100 mcg/l). Les résultats des analyses PK/PD des phases II et III étaient conformes aux données établies chez les sujets sains. Chez les patients, le facteur Xa et le temps de Quick de référence ont été influencés par l'intervention chirurgicale, ce qui a entraîné une différence dans la pente de la concentration du temps de Quick entre le jour suivant l'intervention et l'état d'équilibre.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans.

5.3 Sécurité pré-clinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de géotoxicité, de cancérogenèse, et de toxicité juvénile.

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

Chez les rats, aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction liée au mode d'action pharmacologique du rivaroxaban (par exemple, complications hémorragiques). Une toxicité embryofœtale (fausse-couche postimplantatoire, retard/progression de l'ossification, taches hépatiques multiples de couleur claire) et une incidence accrue de malformations courantes ainsi que de modifications placentaires ont été observées à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Dans l'étude prénatale et post-natale chez le rat, une réduction de la viabilité de la progéniture a été observée à des doses toxiques pour la mère.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Croscarmellose sodique
Hydroxypropylméthylcellulose
Laurylsulfate de sodium
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 years

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas stocker au-dessus de 30°C, Conserver les comprimés dans des blisters dans la boîte/le carton fourni. Protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

VAROSUN Comprimés pelliculés de 10 mg et 20 mg rose clair, ronds, biconvexes et portant l'inscription "erye" sur une face et "10" ou "20" sur l'autre face.

Les comprimés sont conditionnés sous plaquettes thermoformées en PVC/PVDC avec support de feuille d'aluminium.

Ils se présentent

- Par doses de 10 mg : 5 comprimés/blister, 2 blisters/boîte
- Par doses de 20 mg : 7 comprimés/blister, 2 blisters/boîte

Tous les formats d'emballage ne peuvent pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6.7 Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

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

Shanghai Fosun Pharmaceutical Development Co., Ltd.

Room 350, No.25 Kangshi road, Kangqiao town, Pudong New District (Kangqiao), Shanghai, Chine

8. Fabricant

Suzhou Erye Pharmaceutical Co., Ltd.

No.2 Dongqiao Anmin Road, Huangdai Town, Xiangcheng District, Suzhou, Chine

8. Date de la première autorisation/renouvellement de l'autorisation

Date de la première autorisation 13 Janvier 2020

9. Date de mise à jour du texte

01/2020