

Mesure additionnelle de réduction du risque de saignements : Guide de prescription de **Rivaroxaban COMPRIMÉS PELLICULÉS OU GÉLULES**

Ce guide a pour objectif de vous sensibiliser au risque hémorragique au cours du traitement et fournit des recommandations sur la prise en charge de ce risque.

L'incidence des hémorragies est dose dépendante et dépend de l'état de la fonction rénale. Ce guide reprend donc en détail toutes les informations nécessaires à la prise en charge des patients sous Rivaroxaban pour réduire le risque de saignements et notamment les messages clés concernant : les populations à haut risque de saignement, les recommandations pour l'évaluation de la fonction rénale, les recommandations pour la diminution des doses chez les populations à risque, la nécessité de prendre les comprimés de 15 et 20 mg au cours des repas, la prise en charge des surdosages, l'utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation.

Nous vous recommandons de lire attentivement ce guide avant de prescrire, délivrer ou administrer le rivaroxaban.

Une **carte de surveillance du patient** est disponible dans chaque boîte de rivaroxaban.

Rappelez à votre patient qu'il doit la récupérer pour la conserver en permanence sur lui et la présenter aux professionnels de santé qu'il serait amené à consulter.

Expliquez-lui le traitement et avertissez-le de l'importance de l'observance au traitement ainsi que des signes et symptômes de saignements qui doivent l'alerter et le conduire à consulter un médecin.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Spécialités concernées : Ce document concerne les spécialités à base de rivaroxaban, XARELTO 2,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, comprimés pelliculés et les génériques correspondants.

La liste des spécialités contenant du Rivaroxaban commercialisées est disponible à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Sommaire

RIVAROXABAN 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimés pelliculés ou gélules

1 - Informations et avertissements patients	p. 3
2 - Indications	p. 3
3 - Contre-indications	p. 4
4 - Risque hémorragique, populations et situations à haut risque de saignement	p. 5
5 - Recommandations de posologie et diminution de dose pour les populations à risque	p. 8
6 - Modalités de prise par voie orale des comprimés pelliculés ou des gélules	p. 14
7 - Recommandations en cas de relais du traitement de/par le rivaroxaban	p. 15
8 - Prise en charge des surdosages et conduite à tenir en cas de saignement	p. 17
9 - Utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation	p. 18

1 - INFORMATIONS ET AVERTISSEMENTS PATIENTS

Tous les patients doivent être informés :

- Des signes et symptômes de saignements et à quel moment consulter un professionnel de santé ;
- De l'importance de l'observance au traitement ;
- De la nécessité de garder avec soi en permanence la Carte de Surveillance du Patient fournie dans chaque boîte ;
- De la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par du rivaroxaban avant de subir toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

2 - INDICATIONS

Adulte

◆ **Rivaroxaban 10 mg est indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Indication remboursée.**

La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique.

◆ **Rivaroxaban 15 mg et 20 mg sont indiqués dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Indication remboursée.**

◆ **Rivaroxaban 10 mg, 15 mg et 20 mg sont indiqués dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable*).**

*Le rivaroxaban n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez ces patients (efficacité et tolérance non établies dans ces situations cliniques). Indication remboursée.

La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP).

◆ **Rivaroxaban 2,5 mg, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.**

Indication remboursée uniquement chez les patients présentant une artériopathie

oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire chez lesquels rivaroxaban 2,5 mg est instauré dans les 10 jours suivant la revascularisation. La décision d'instauration du traitement est réservée à des médecins spécialisés en cardiologie, médecine vasculaire, chirurgie vasculaire ou anesthésie-réanimation.

La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements.

◆ **Rivaroxaban 2,5 mg, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1 du RCP). Indication non remboursée.**

L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas (voir rubrique 5.1 du RCP).

Pédiatrie

◆ **Le rivaroxaban est indiqué dans le traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention des récurrences sous forme d'ETE, chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale.**

La prescription initiale de rivaroxaban 15 et 20 mg pour cette indication est réservée aux médecins hospitaliers et doit s'accompagner d'une éducation thérapeutique spécifique réalisée par une équipe pluridisciplinaire (Avis de la Commission de la Transparence - Juin 2021).

Le dosage 15 mg est indiqué pour les moins de 18 ans pesant entre 30 et 50 kg et le dosage 20 mg pour ceux pesant plus de 50 kg.

Il existe une forme suspension buvable pour les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons et les jeunes enfants, les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale. Cette suspension fait l'objet d'une mesure additionnelle de réduction du risque (MARR) spécifique, compte tenu des risques d'erreur de reconstitution et d'administration liés à la forme galénique, en plus des risques hémorragiques liés à la substance active => reportez-vous à la MARR spécifique pour en prendre connaissance.

3 - CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique [§] 6.1 du RCP.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- **Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur.** Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de

tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales.

- **Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant**, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir § 4.2 du RCP) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir § 4.5 du RCP).
- **Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif**, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir § 5.2 du RCP).
- **Grossesse et allaitement** (voir § 4.6 du RCP).
- Traitement concomitant de la MC/MAP par de l'AAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours du mois précédent (voir § 4.4 du RCP).
- Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) (voir § 4.4 du RCP).

4 - RISQUE HÉMORRAGIQUE, POPULATIONS ET SITUATIONS À HAUT RISQUE DE SAIGNEMENT

4.1 RISQUE HÉMORRAGIQUE

Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement. Toute chute inexplicable du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement. Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement.

Ce traitement doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru et doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère.

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par le rivaroxaban comparé au traitement par AVK.

Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Bien que ce traitement ne nécessite pas de surveillance biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence (voir RCP).

La mesure de l'INR est nécessaire en cas de situation de relais AVK ⇔ rivaroxaban (cf situations de relais page 15).

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement, **notamment en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement** (voir § 4.8 du RCP).

4.2 POPULATIONS À HAUT RISQUE DE SAIGNEMENTS

Facteurs augmentant les taux plasmatiques de rivaroxaban majorant le risque de saignement ⇔ FONCTION RENALE	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte IR sévère : traitement à utiliser avec prudence. => traitement non recommandé si • Adulte IR terminale (ClCr < 15 ml/min) • Enfants - de 18 ans et + de 30 kg avec IR modérée ou sévère (txFG < 50 mL/min/1,73 m²)
Interactions pharmacodynamiques	<ul style="list-style-type: none"> • Autre anticoagulant : cf Contre-indications • Inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp : traitement non recommandé <p>=> traitement à utiliser avec prudence pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • AINS / Acide acétylsalicylique / Anti-agrégants plaquettaires et seulement si le bénéfice prévaut sur le risque de saignement • Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) • Autres médicaments susceptibles d'altérer l'hémostase. <p><i>L'ampleur des interactions dans la population pédiatrique est inconnue, aussi les données ci-dessus (adultes) et les avertissements du § 4.4 du RCP s'appliquent chez l'enfant.</i></p>
Autres facteurs de risque hémorragique accru	<p>=> traitement non recommandé, notamment en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis • Hypertension artérielle sévère non contrôlée • Rétinopathie vasculaire • Bronchectasie ou antécédent de saignements pulmonaires • Maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par ex. MICI, oesophagite, gastrite et RGO, cf. RCP).

4.3 SITUATIONS À RISQUE DE SAIGNEMENTS

<ul style="list-style-type: none"> • Gestion péri-opératoire Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise : Rivaroxaban 10, 15 et 20 mg : interrompre le traitement sur évaluation clinique du médecin au moins 24 heures avant si possible et au moins 12 heures avant pour Rivaroxaban 2.5 mg. Si le geste ne peut être différé : la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention. Après le geste invasif ou chirurgical, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate, selon le médecin, soit obtenue : reprise du traitement dès que possible. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/rachidienne, afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de ces procédures, le profil pharmacocinétique du rivaroxaban doit être pris en compte Adulte Dans tous les cas : Attendre au moins 6 heures après le retrait du cathéter avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban. En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures. Rivaroxaban 10, 15 et 20 mg : Attendre au moins 18 heures (2 fois la ½ vie du produit) après la dernière prise de rivaroxaban avant de retirer un cathéter péridural ; pour le dosage 15/20 mg attendre au moins 26 heures chez les patients âgés. (cf RCP pour Rivaroxaban 2,5 mg : Les anti-agrégants plaquettaires doivent être arrêtés) Pédiatrie Arrêter le rivaroxaban et envisager une anticoagulation parentérale à courte durée d'action. 	
Pathologies, populations particulières ou interventions associées à 1 risque hémorragique particulier	
Patients atteints de cancer actif	= risque simultané plus élevé de saignements et de thrombose => bénéfice individuel du traitement antithrombotique à évaluer par rapport au risque de saignement , en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant ce traitement. Rivaroxaban contre-indiqué : néoplasmes malins à haut risque de saignements. Ces informations sont basées sur les données obtenues chez l'adulte.
Patients porteurs de valve artificielle et ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT)	=> Le traitement ne doit pas être utilisé Ces informations sont basées sur les données obtenues chez l'adulte.
Patients de faible poids	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une MC/MAP et présentant un SCA et ayant un faible poids corporel (< 60 kg) lorsqu'il est co-administré avec de l'AAS seul ou de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine
Personnes âgées	Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge (voir § 5.2 du RCP). À utiliser avec prudence chez les patients âgés de ≥ 75 ans présentant une MC/MAP et présentant un SCA lorsqu'il est co-administré avec de l'AAS seul ou de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine. Le rapport bénéfice-risque du traitement doit être évalué au cas par cas, de façon régulière.
<p><i>Pour une information complète et avant toute prescription du rivaroxaban dans ces situations, reportez-vous Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publique des médicaments : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr</i></p>	

5 - RECOMMANDATIONS DE POSOLOGIE ET DIMINUTION DE DOSE POUR LES POPULATIONS À RISQUE

⇒ Avant l'instauration d'un traitement par le rivaroxaban, la fonction rénale doit être évaluée par le calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'adapter si nécessaire la posologie.

5.1 POSOLOGIE PAR INDICATION

Pour une information complète et avant toute prescription du rivaroxaban, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1 - Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques chez les patients ADULTES atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : ICC, HTA, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire	
Pendant toute la durée du traitement , qui est à poursuivre tant que le bénéfice en termes de prévention des AVC prévaut sur le risque de saignement	
Posologie standard	20 mg, 1 fois/j
En cas d'insuffisance rénale [IR] légère	Pas d'ajustement posologique
En cas d'IR modérée (ClCr 30 à 49 ml/min) à sévère (ClCr 15 à 29 ml/min) et en cas de ClCr < 15 ml/min	15 mg, 1 fois/j Chez les patients suivants, le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence : - En cas d'IR sévère (ClCr 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées et montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban ; - En cas d'insuffisance rénale et traitement concomitant avec d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. L'utilisation n'est pas recommandée si ClCr < 15 ml/min (cf RCP).
Situations particulières à risque	
Patients adultes présentant une FANV et bénéficiant d'une ICP (Intervention Coronaire Percutanée) avec pose de stent	15 mg une fois par jour (ou 10 mg une fois par jour chez les patients avec une IR modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois (voir § 4.4 et 5.1), l'expérience et les données d'efficacité sont limitées sur l'utilisation du rivaroxaban dans cette population.
Patients adultes présentant une FANV et bénéficiant d'une cardioversion	Peut être instauré ou poursuivi chez ces patients (15 mg ou 20 mg) Cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez patients non traités auparavant par anticoagulants : débuter le traitement au moins 4 heures avant la cardioversion (voir § 5.1 et 5.2 du RCP).

2 - Traitement des TVP et des EP chez l'ADULTE		
Période de traitement	Jour 1 - 21 Phase aiguë	Jour 22 et suivants
Posologie standard	15 mg, 2 fois/j	20 mg, 1 fois/j
En cas d'IR légère	Pas d'ajustement posologique	
En cas d'IR modérée (ClCr 30 à 49 ml/min) à sévère (ClCr 15 à 29 ml/min) et en cas de ClCr < 15 ml/min	15 mg, 2 fois/j	15 ou 20 mg, 1 fois/j
<p>Diminution de la dose de 20 mg à 15 mg par jour à envisager si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP.</p> <p>La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir § 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP).</p> <p>Chez les patients suivants, le rivaroxaban doit donc être utilisé avec prudence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'IR sévère (ClCr 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées et montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban ; - En cas d'insuffisance rénale et traitement concomitant avec d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. <p>L'utilisation n'est pas recommandée si ClCr < 15 ml/min (cf RCP).</p>		
Durée du traitement	Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (= une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP.	

3 - Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'ADULTE	
Période de traitement	À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP Rivaroxaban 10 mg n'est pas recommandé pour les six premiers mois de traitement.
Posologie standard	10 mg 1 fois/j ou 20 mg 1 fois/j chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec le rivaroxaban 10 mg en une prise quotidienne.
En cas d'IR légère	Pas d'ajustement posologique
En cas d'IR modérée (ClCr 30 à 49 ml/min) à sévère (ClCr 15 à 29 ml/min) et en cas de ClCr < 15 ml/min	10 mg ou 20 mg, 1 fois/j - Si la dose recommandée est de 10 mg, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. - Si la dose recommandée est de 20 mg, une diminution à la dose de 15 mg par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence. Chez les patients suivants, le rivaroxaban doit donc être utilisé avec prudence : - En cas d'IR sévère (ClCr 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées et montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban ; - En cas d'insuffisance rénale et traitement concomitant avec d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. L'utilisation n'est pas recommandée si ClCr < 15 ml/min (cf RCP).

4 - Traitement des ETEV et prévention des récurrences d'EVEV en PEDIATRIE chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale. La prescription initiale de rivaroxaban 15 et 20 mg pour cette indication est réservée aux médecins hospitaliers et doit s'accompagner d'une éducation thérapeutique spécifique réalisée par une équipe pluridisciplinaire (Avis de la Commission de la Transparence - Juin 2021).															
Posologie standard	La dose et la fréquence d'administration sont déterminées en fonction du poids corporel : • de 30 à 50 kg : 1 dose de 15 mg 1 fois par jour est recommandée (dose quotidienne maximale) • de + de 50 kg : 1 dose de 20 mg 1 fois par jour est recommandée (dose quotidienne maximale). Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose régulièrement réévaluée afin de s'assurer du maintien de la dose thérapeutique. Les ajustements de dose doivent être faits uniquement sur la base de changements du poids corporel. RAPPEL : Pour les patients dont le poids corporel est compris entre au moins 2,6 kg et moins de 30 kg, seule la suspension buvable doit être utilisée (reportez-vous à la Mesure Additionnelle de Réduction du Risque (MARR) spécifique, compte tenu du risque supplémentaire lié à la forme galénique).														
En cas d'IR chez l'enfant > 1 an	• IR légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m ²) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire, selon les données disponibles pour les adultes et les données limitées disponibles chez les patients pédiatriques. • IR modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m ²) : le rivaroxaban n'est pas recommandé car aucune donnée clinique n'est disponible. • Enfants âgés de moins de 1 an : la fonction rénale doit être déterminée uniquement au moyen de la créatinine sérique. Le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 1 an dont le taux de créatinine sérique se situe au-dessus du 97,5 ^e percentile car aucune donnée n'est disponible (voir § 4.2 du RCP ou la MARR spécifique).														
Durée du traitement en cas de thrombose liée au cathéter	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tous les enfants, SAUF ceux âgés de moins de 2 ans</th> <th>Enfants âgés de moins de 2 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Le traitement en cas de thrombose liée au cathéter doit être poursuivi pendant au moins :</td> </tr> <tr> <td>3 mois</td> <td>1 mois</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Si cela s'avère cliniquement nécessaire, le traitement peut être prolongé jusqu'à :</td> </tr> <tr> <td>12 mois <i>Aucune donnée n'est disponible pour étayer une réduction de la dose après six mois de traitement.</i></td> <td>3 mois</td> </tr> <tr> <td>Au-delà de 3 mois,</td> <td>Au-delà de 1 mois,</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.</i></td> </tr> </tbody> </table>	Tous les enfants, SAUF ceux âgés de moins de 2 ans	Enfants âgés de moins de 2 ans	Le traitement en cas de thrombose liée au cathéter doit être poursuivi pendant au moins :		3 mois	1 mois	Si cela s'avère cliniquement nécessaire, le traitement peut être prolongé jusqu'à :		12 mois <i>Aucune donnée n'est disponible pour étayer une réduction de la dose après six mois de traitement.</i>	3 mois	Au-delà de 3 mois,	Au-delà de 1 mois,	<i>Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.</i>	
Tous les enfants, SAUF ceux âgés de moins de 2 ans	Enfants âgés de moins de 2 ans														
Le traitement en cas de thrombose liée au cathéter doit être poursuivi pendant au moins :															
3 mois	1 mois														
Si cela s'avère cliniquement nécessaire, le traitement peut être prolongé jusqu'à :															
12 mois <i>Aucune donnée n'est disponible pour étayer une réduction de la dose après six mois de traitement.</i>	3 mois														
Au-delà de 3 mois,	Au-delà de 1 mois,														
<i>Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.</i>															

5 - Prévention des ETEV en cas d'intervention chirurgicale programmée de la hanche /du genou chez l'ADULTE	
Période de traitement	Dose initiale à instaurer 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale, sous réserve que l'hémostase ait pu être obtenue.
Posologie standard	10 mg 1 fois/j
En cas d'IR légère (ClCr : 50 à 80 mL/min) à modérée (ClCr : 30 à 49 mL/min)	Pas d'ajustement posologique, Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une IR modérée (ClCr entre 30 et 49 ml/min) et recevant de façon concomitante d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques du rivaroxaban.
En cas d'IR sévère (ClCr 15 à 29 ml/min) et en cas de ClCr < 15 ml/min	En cas d'IR sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées et montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban, qui doit donc être utilisé avec prudence . L'utilisation n'est pas recommandée si ClCr < 15 ml/min (voir §4.4 RCP).
Durée du traitement	Fonction du risque TEV individuel et du type d'intervention : - Chirurgie majeure de la hanche, 5 semaines de traitement sont recommandées. - Chirurgie majeure du genou, 2 semaines de traitement sont recommandées.

6 - Le rivaroxaban, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients ADULTES :		
	présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.	suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques (voir § 4.3, 4.4 et 5.1 du RCP).
Indication remboursée uniquement chez les patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire chez lesquels rivaroxaban 2,5 mg est instauré dans les 10 jours suivant la revascularisation.		
Posologie standard	2,5 mg deux fois/j + AAS 75-100 mg	
	ou rivaroxaban 2,5 mg deux fois/j + AAS 75-100 mg + dose standard de clopidogrel sur une courte durée (jusqu'à 6 mois), pour les patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique.	ou rivaroxaban 2,5 mg deux fois/j + AAS 75-100 mg + 75 mg de clopidogrel ou dose standard de ticlopidine.
	Chez les patients ayant bénéficié d'une procédure de revascularisation réussie (chirurgicale ou endovasculaire, procédures hybrides incluses) d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique, le traitement ne doit pas être instauré avant que l'hémostase soit obtenue (voir § 5.1 du RCP).	Le traitement par rivaroxaban doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comprenant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requiert plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA.
En cas d'IR légère (ClCr : 50 à 80 mL/min) à modérée (ClCr : 30 à 49 mL/min)	Pas d'ajustement posologique, Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une IR modérée (ClCr comprise entre 30 et 49 ml/min) et recevant de façon concomitante d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques du rivaroxaban.	
En cas d'IR sévère (ClCr 15 à 29 ml/min) et en cas de ClCr < 15 ml/min	Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez ces patients. L'utilisation n'est pas recommandée si ClCr < 15 ml/min (cf RCP).	
Durée du traitement	La durée du traitement sera déterminée au cas par cas de façon régulière et tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements.	L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas (voir § 5.1 du RCP).
Administration concomitante avec un traitement antiplaquettaire	Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la poursuite du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire.	

	La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour en association avec une bithérapie antiplaquettaire ont été étudiées chez des patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique, en association avec l'AAS et, s'il y a lieu, avec du clopidogrel sur une courte durée (voir § 4.4 et 5.1 du RCP). Rivaroxaban 2,5 mg ne doit pas être utilisé chez les patients ayant récemment bénéficié de procédures de revascularisation et recevant déjà une bithérapie antiplaquettaire en raison d'antécédents d'AVC ou d'AIT, car non évalués dans les études (référence : avis HAS).	La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour en association avec une bithérapie antiplaquettaire ont été étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA, en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine (voir § 4.1 du RCP)
Ce traitement en association avec d'autres agents antiplaquettaires, comme le prasugrel ou le ticagrelor, n'a pas été étudié et n'est donc pas recommandé.		

5.2 OUBLI DE DOSE ⇔ ne pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée

- **Rivaroxaban 10, 15 et 20 mg, 1 prise par jour** : en cas d'oubli d'une dose, si le patient s'en rend compte le jour même, il doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain. **S'il s'en rend compte le lendemain, il ne doit pas doubler la dose pour compenser celle oubliée.**

* **Cas particulier de la période d'initiation dans le traitement des TVP/ EP (2 x 15 mg/j J1-J21)** : en cas d'oubli d'une dose, si le patient s'en rend compte le jour même, il doit prendre immédiatement le comprimé oublié **pour assurer une dose de 30 mg par jour**. Dans ce cas seulement, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain.

- **Rivaroxaban 2,5 mg, 2 prises par jour** : le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose suivante à l'heure habituelle.

6 - MODALITÉS DE PRISE PAR VOIE ORALE DES COMPRIMÉS PELLICULÉS OU DES GÉLULES

Le rivaroxaban 15 mg et 20 mg doivent être pris PENDANT les repas, même si le rivaroxaban 2,5 et 10 mg peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Concernant les comprimés :

La prise des comprimés du rivaroxaban au cours des repas renforce l'absorption du médicament, assurant ainsi une haute biodisponibilité orale.

Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation.

L'administration de comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Le comprimé écrasé peut aussi être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau.

L'administration de comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (cf § 5.2 RCP).

Concernant les gélules :

Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les gélules entières, le contenu de la gélule peut être mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation.

L'administration du contenu des gélules dissous de 15 mg ou 20 mg de Rivaroxaban doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Le contenu de la gélule peut être administré au moyen d'une sonde gastrique. Dans ce cas, le contenu de la gélule peut être mis en suspension dans 50 mL d'eau et administré au moyen d'une sonde nasogastrique ou une sonde de gastrostomie après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. La sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau.

L'administration du contenu des gélules dissous de 15 mg ou 20 mg de Rivaroxaban doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

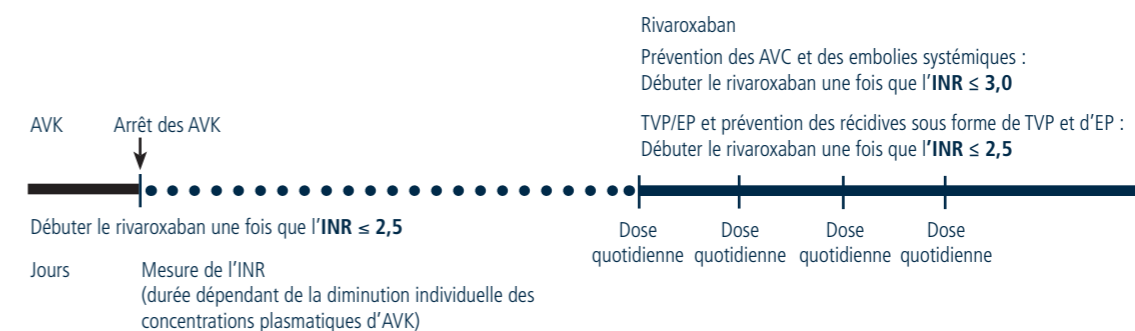
Pour les patients pédiatriques qui ne sont pas capables d'avaler les comprimés pelliculés entiers ou les gélules, utiliser la suspension buvable (reportez-vous à la MARR pédiatrique spécifique de la suspension buvable).

7 - RECOMMANDATIONS EN CAS DE RELAIS DU TRAITEMENT DE/PAR LE RIVAROXABAN

ANTI-VITAMINE K (AVK) => RIVAROXABAN en fonction de l'indication

- **en prévention des AVC et des embolies systémiques**, le traitement par AVK doit d'abord être interrompu ; le traitement par le rivaroxaban peut être instauré une fois que **l'INR est ≤ 3,0**.

- **pour le traitement d'une TVP/ EP et en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP**, le traitement par AVK doit d'abord être interrompu ; le traitement par rivaroxaban peut être instauré une fois que **l'INR est ≤ 2,5**.



Se reporter aux recommandations posologiques pour la dose quotidienne requise.

Lors du passage des AVK au rivaroxaban, les valeurs de l'INR pourraient être faussement élevées suite à la prise du rivaroxaban.

La mesure de l'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante du rivaroxaban, et ne doit donc pas être utilisée à cette fin.

Le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique en routine. Une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragies ou d'une anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, en particulier si des facteurs de risques sont associés.

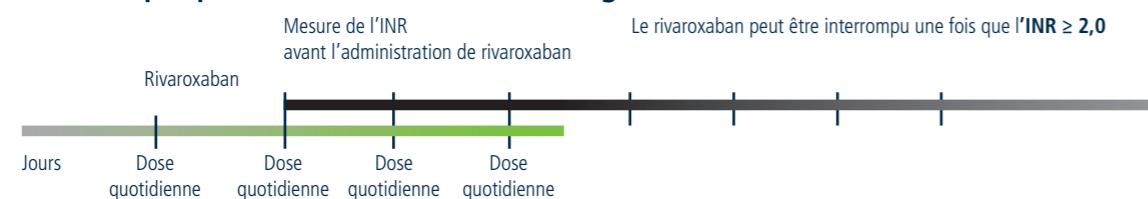
RIVAROXABAN => ANTI-VITAMINE K (AVK)

Il est important d'assurer une anticoagulation adéquate tout en réduisant le risque de saignement pendant la phase de relais.

En cas de relais du rivaroxaban par un AVK, l'AVK et le rivaroxaban doivent être administrés conjointement jusqu'à ce que **l'INR soit $\geq 2,0$** .

Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis être adapté sur la base des mesures de l'INR.

Il est à noter que le rivaroxaban peut contribuer à l'élévation de l'INR. **La mesure de l'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante du rivaroxaban.**



Se reporter aux recommandations posologiques pour la dose quotidienne requise.

Lorsque les patients reçoivent simultanément du rivaroxaban et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban et avant la dose suivante. Une fois le traitement par le rivaroxaban interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues au moins 24 heures après la dernière dose.

Pédiatrie

Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais du rivaroxaban par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que le rivaroxaban peut contribuer à l'élévation de l'INR.

Les enfants qui passent du rivaroxaban à un AVK doivent poursuivre le rivaroxaban pendant 48 heures après la première dose d'AVK.

Après 2 jours d'administration concomitante, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante prévue de rivaroxaban.

Il est conseillé de poursuivre l'administration conjointe du rivaroxaban et d'AVK jusqu'à ce que la valeur de l'INR soit $\geq 2,0$. Une fois que le rivaroxaban a été arrêté, l'INR peut être mesuré de manière fiable 24 heures après la dernière dose.

ANTICOAGULANTS PARENTÉRAUX => RIVAROXABAN

• *Patients recevant un anticoagulant parentéral administré en continu, tel que l'héparine non fractionnée en intraveineuse* : arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par le rivaroxaban au moment de l'arrêt de l'anticoagulant parentéral.

• *Patients recevant un médicament anticoagulant selon un schéma posologique fixe, tel que les HBPM* : arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par le rivaroxaban 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral.

RIVAROXABAN => ANTICOAGULANTS PARENTÉRAUX

La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de rivaroxaban aurait dû être prise.

8 - PRISE EN CHARGE DES SURDOSAGES ET CONDUITE À TENIR EN CAS DE SAIGNEMENT

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable.

À des doses supra-thérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu chez les adultes. **Aucune donnée n'est disponible concernant les doses supra-thérapeutiques chez les enfants.**

Une diminution de la biodisponibilité relative a été identifiée pour les doses croissantes (en mg/kg de poids corporel), ce qui suggère qu'il existe des limitations dans l'absorption pour les doses plus élevées, même lorsqu'elles sont prises avec de la nourriture chez l'enfant.

L'utilisation d'un agent de réversion spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est pas établie chez les enfants.

Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est disponible.

L'agent de réversion spécifique (andexanet alpha α) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est pas disponible à ce jour en France* (pour plus d'informations sur l'andexanet α , se référer à son Résumé des Caractéristiques du Produit).

* L'andexanet α n'est pas commercialisé en France en date du 05/02/2024.

L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage.

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban l'administration suivante de rivaroxaban devra être différée ou le traitement devra être interrompu, si nécessaire.

La prise en charge personnalisée du saignement peut inclure :

- un traitement symptomatique, par exemple une compression mécanique, une intervention chirurgicale, un remplissage vasculaire,
- une correction hémodynamique ; transfusions de produits ou de composants sanguins,
- en cas d'hémorragie engageant le pronostic vital et ne pouvant être contrôlée par les mesures ci-dessus, l'administration soit d'un agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha*), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique devra être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa). À ce jour cependant, l'expérience clinique chez l'adulte et l'enfant de l'utilisation de ces produits chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée.

En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs.

Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

9 - UTILISATION DES TESTS DE LA COAGULATION ET LEUR INTERPRÉTATION

Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de contrôle biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence.

Dans ces situations, la concentration plasmatique de rivaroxaban peut être mesurée au moyen d'un test anti-Xa. Des kits de dosage anti-Xa spécifiques au rivaroxaban sont disponibles dans certains centres hospitaliers.

La moyenne géométrique de la concentration plasmatique de rivaroxaban, lorsqu'elle est mesurée environ 2 à 4 heures et 24 heures après l'administration de 10 mg de rivaroxaban pour la prévention de la MTEV (c'est-à-dire aux périodes représentant les concentrations minimum et maximum), était respectivement de 101 (7-273) et 14 (4-51) µg/l.

La moyenne géométrique de la concentration plasmatique de rivaroxaban, lorsqu'elle est mesurée environ 2 à 4 heures et 24 heures après l'administration de 20 mg de rivaroxaban pour le traitement des TVP (c'est-à-dire aux périodes représentant les concentrations minimum et maximum), était respectivement de 215 (22-535) et 32 (6-239) µg/l.

Chez les patients pédiatriques qui présentent des ETEV aigus et reçoivent du rivaroxaban ajusté en fonction du poids corporel induisant une exposition similaire à celle observée chez les adultes présentant une TVP et recevant une dose de 20 mg une fois par jour, les concentrations moyennes géométriques aux intervalles entre les différents moments de prélèvement et représentant approximativement les concentrations maximales et minimales au cours des intervalles posologiques, sont résumées ci-dessous :

Statistiques résumées (moyenne géométrique [intervalle de 90 %]) des concentrations plasmatiques du rivaroxaban à l'état d'équilibre (mcg/L) en fonction du schéma posologique et de l'âge :

Les valeurs en dessous de la limite de quantification (LLOQ, Lower Limit Of Quantification) ont été remplacées par 1/2 LLOQ pour le calcul des statistiques (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Intervalles de temps							
1x/j.	N	12 à < 18 ans	N	6 à < 12 ans			
2,5-4 h post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)			
20-24 h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)			
2x/j.	N	6 à < 12 ans	N	2 à < 6 ans	N	6 mois à < 2 ans	
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.	
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)	
3x/j.	N	2 à < 6 ans	N	0 à < 2 ans	N	6 mois à < 2 ans	N
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12
7-8 h post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11
							108,0 (19,2-320)
							16,1 (1,03-33,6)

1x/j. = une fois par jour ; 2x/j. = deux fois par jour ; 3x/j. = trois fois par jour ; n.c. = non calculé ;

NB : Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour pour la prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA, la concentration moyenne géométrique (intervalle prédictif de 90%) 2 à 4 h et environ 12 h après la dose (représentant approximativement les concentrations maximales et minimales durant l'intervalle entre les doses) était respectivement de 47 mcg/l (13 - 123) et 9,2 mcg/l (4,4 - 18).

Les tests d'hémostase suivants, TCA, HepTest, TQ sont également modifiés par le rivaroxaban de façon dose-dépendante. La mesure de l'INR n'est pas adaptée pour mesurer l'activité anticoagulante du rivaroxaban. Les décisions relatives à la posologie ou au traitement ne doivent pas être prises sur la base des résultats du dosage de l'INR, sauf lorsqu'il s'agit de passer du rivaroxaban aux AVK comme décrit précédemment.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Pour plus d'informations sur les spécialités contenant du Rivaroxaban et avant toute prescription, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

Biogaran - MARR-00171 (V1) - 04/2024