
XARELTO®

INDICATIONS

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue.

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

- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée.
- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain.

Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min), cf Pharmacocinétique.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence.

L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique :

L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (cf Contre-indications et Pharmacocinétique).

Xarelto peut être utilisé avec prudence chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) si celle-ci n'est pas associée à une coagulopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant d'autres affections hépatiques.

Patients de plus de 65 ans :

Aucun ajustement posologique.

Poids :

Aucun ajustement posologique.

Sexe :

Aucun ajustement posologique.

Enfant et adolescent :

L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans étant donné l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit dans cette population.

EFFETS INDÉSIRABLES

La tolérance du rivaroxaban 10 mg a été évaluée dans le cadre de trois études de phase III portant sur 4571 patients traités par le rivaroxaban ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs (arthroplastie totale de hanche ou du genou) et ayant été traités jusqu'à 39 jours. Au total, 14 % environ des patients traités ont présenté des effets indésirables. Des saignements sont survenus chez 3,3 % environ des patients. Une anémie est survenue chez 1 % environ des patients. Les autres effets indésirables fréquents ont été les nausées, une élévation de la gammaGT et une élévation des transaminases. Les effets indésirables doivent être interprétés en tenant compte du contexte chirurgical.

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement apparent ou non au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie par saignement. Les signes, les symptômes et le niveau de gravité (y compris la possibilité d'une issue fatale) dépendront de la localisation et de l'étendue du saignement. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par exemple en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant avec d'autres médicaments modifiant l'hémostase (cf Risque hémorragique à la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi).

Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, d'asthénie, de pâleur, de

vertiges, de céphalée ou de gonflements inexpliqués. Par conséquent, le risque hémorragique doit être évalué chez tout patient sous anticoagulant.

Les effets indésirables des trois études de phase III sont présentés dans la liste ci-dessous par classe de systèmes d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$; fréquence inconnue : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Effets indésirables survenus au cours du traitement :

Investigations :

- Fréquent : élévation de la gammaGT, des transaminases (dont élévation des ALAT, des ASAT).
- Peu fréquent : élévation de la lipase, de l'amylase, de la bilirubine sanguine, de la LDH, de la phosphatase alcaline.
- Rare : élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT).

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : tachycardie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : anémie (résultats d'analyse de laboratoire correspondants).
- Peu fréquent : thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire).

Affections du système nerveux :

- Peu fréquent : syncopes (dont pertes de connaissance), vertiges, céphalées.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées.
- Peu fréquent : constipation, diarrhée, douleur abdominale et gastro-intestinale (dont douleur abdominale haute, gêne gastrique), dyspepsie (dont gêne épigastrique), sécheresse buccale, vomissements.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Peu fréquent : insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : prurit (dont rares cas de prurit généralisé), éruption cutanée, urticaire (dont rares cas d'urticaire généralisé), contusion.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Peu fréquent : douleur des extrémités.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

- Peu fréquent : suintement au niveau de la plaie.

Affections vasculaires :

- Fréquent : hémorragie postopératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie).
- Peu fréquent : hémorragie (dont hématomes et rares cas d'hémorragie musculaire), hémorragie gastro-intestinale (dont gingivorragie, rectorragie, hématomèse), hématurie (présence de sang dans les urines),

hémorragie génitale (y compris ménorragie), hypotension (incluant baisse de la pression artérielle, hypotension liée à l'intervention), épistaxis.

- Fréquence inconnue* : saignement touchant un organe essentiel (cerveau, par exemple), hémorragie surrénale, hémorragie conjonctivale, hémoptysie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Peu fréquent : oedème localisé, oedème périphérique, malaise général (incluant fatigue, asthénie), fièvre.

Affections du système immunitaire :

- Rare : dermite allergique.
- Fréquence inconnue* : hypersensibilité.

Affections hépatobiliaires :

- Rare : anomalie de la fonction hépatique.
- Fréquence inconnue* : ictère.

* Ces effets indésirables ont été rapportés lors d'autres études cliniques que les 3 études de phase III chez des patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque hémorragique :

Plusieurs sous-groupes de patients, détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Une surveillance étroite des signes de complications hémorragiques doit être assurée chez ces patients une fois le traitement instauré. La surveillance peut se faire sous forme d'examen cliniques réguliers, d'une surveillance soignée du drainage de la plaie chirurgicale et de dosages réguliers du taux d'hémoglobine. Toute chute inexplicquée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées, ce qui peut majorer le risque de saignement.

L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration et Pharmacocinétique).

Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) recevant simultanément d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (cf Interactions).

Insuffisance hépatique :

Chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (niveau Child-Pugh B), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées, ce qui peut majorer le risque de saignement. Xarelto est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Xarelto peut être utilisé avec prudence chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) si celle-ci n'est pas associée à une coagulopathie (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications et Pharmacocinétique).

Interaction avec d'autres traitements :

L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir par exemple). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif, ce qui peut majorer le risque de saignement (cf Interactions).

Le fluconazole est susceptible d'avoir moins d'effet sur l'exposition au rivaroxaban ; de ce fait, il peut être utilisé en association avec le rivaroxaban, mais avec prudence.

Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique, les antiagrégants plaquettaires ou les autres médicaments anti-thrombotiques (cf Interactions).

Autres facteurs de risque hémorragique :

Le rivaroxaban, comme les autres médicaments antithrombotiques, doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de saignement accru, notamment dans les cas suivants :

- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis ;
- hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive ;
- antécédents récents d'ulcère gastro-intestinal ;
- rétinopathie vasculaire ;
- hémorragie intracrânienne ou intracérébrale récente ;
- anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales ;
- chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmologique récente.

Intervention chirurgicale pour une fracture de hanche :

Lors des études cliniques, l'efficacité et la tolérance du rivaroxaban n'ont pas été évaluées chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche. Par conséquent, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez ces patients.

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire :

La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thromboemboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponctions lombaires ou péridurales répétées ou traumatisantes. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par exemple engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques sont relevés, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin devra évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique.

Les cathéters périduraux ne doivent pas être retirés dans les 18 heures qui suivent la dernière prise de rivaroxaban. La dose suivante de rivaroxaban ne doit pas être prise dans les 6 heures qui suivent le retrait du cathéter.

En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Interaction avec des inducteurs du CYP3A4 :

L'utilisation concomitante de rivaroxaban et de puissants inducteurs du CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. La prudence est nécessaire en cas d'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (cf Interactions).

Informations concernant les excipients :

Xarelto contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.