

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT.

### 1. Nom du médicament

#### 1.1 Nom (inventé) du médicament

Rivaroxaban 15 mg Comprimés

#### 1.2 Teneur

Chaque comprimé pelliculé contient :

Rivaroxaban BP 15 mg

Couleur : Oxyde de fer rouge et Dioxyde de titane.

#### 1.3 Forme galénique.

Comprimés pelliculés pour administration orale.

### 2. Composition qualitative et quantitative.

#### 2.1 Déclaration qualitative.

Chaque comprimé pelliculé contient :

Rivaroxaban BP 15 mg

Couleur : Oxyde de fer rouge et Dioxyde de titane.

#### 2.2 Déclaration quantitative.

No.	Ingrédients	Spécification	Quantité mg/Comp	%	Fonction
1	Rivaroxaban *	BP	15.000	16.67	Principe actif
2	Amidon de maïs	BP	38.200	42.44	Diluant
3	Laurylsulfate de sodium	USP	00.800	0.89	Lubrifiant
4	Cellulose microcristalline	USP	27.500	30.56	Diluant
5	Povidone K 30	BP	02.200	2.44	Liant
6	Alcool isopropylique	BP	39.300	--	Solvant
7	Silice anhydre colloïdale hydrophobe	BP	00,500	0,56	Agent glissant
8	Stéarate de Magnésium	USP	00.500	0.56	Lubrifiant
9	Glycolate d'amidon sodique	USP	03.300	3.67	Désintégrant

10	Super Coat white-F (Super Coat Film)		1.500	1.67	Agent d'enrobage
11	Talc	IHS	0.100	0.11	Lubrifiant/Anti- adhérent
12	Dioxyde de titane	BP	0,200	0,22	Colorant
13	Couleur Oxyde de fer rouge	BP	0,200	0,22	Colorant
14	Alcool isopropylique	IHS	16.00	--	Solvant
15	Dichloromethane	BP	24.00	--	Solvant

Remarque : \*La quantité peut varier selon le dosage et le calcul de la LD.

\*\*Ne se trouve pas dans le produit fini, s'évapore pendant la procédure.

#### ABRÉVIATION :

USP : United States Pharmacopoeia

IHS : In House

**Poids moyen du comprimé pelliculé : 90,00 mg.**

### 3. FORME GALENIQUE.

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés de Couleur Rouge brique, ronde, biconvexe, lisse des deux côtés.

### 4. PARTICULARITÉS CLINIQUES.

#### 4.1 Indications thérapeutiques.

##### Adultes

Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire avec un ou plusieurs facteurs de risque, comme l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, l'âge  $\geq 75$  ans, le diabète sucré, un accident vasculaire cérébral antérieur ou une crise ischémique transitoire.

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la TVP récurrente et de l'EP chez les adultes.

##### Population pédiatrique.

Traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et prévention de la récurrence de la TEV chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans et pesant plus de 50 kg après au moins 5 jours de traitement anticoagulant parentéral initial.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie.

Prévention des AVC et de l'embolie systémique chez les adultes.

La dose recommandée est de 20 mg une fois par jour, ce qui est également la dose maximale recommandée.

Le traitement au rivaroxaban doit se poursuivre à long terme, à condition que les avantages de la prévention des accidents vasculaires cérébraux et de l'embolie systémique l'emportent sur le risque de saignement.

Si une dose n'est pas administrée, le patient doit prendre immédiatement le comprimé de rivaroxaban et continuer le lendemain avec la dose quotidienne recommandée. La dose ne doit pas être doublée dans la même journée pour compenser une dose manquée.

### Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la TVP récurrente et de l'EP chez les adultes.

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

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

La durée du traitement et le choix de la dose doivent être individualisés après une évaluation minutieuse de l'avantage du traitement par rapport au risque de saignement.

	Période	Schéma posologique	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des TVP et EP récurrentes	Jour 1 à 21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	À partir du jour 22	20 mg une fois par jour	
Prévention des TVP et EP récurrentes	Après avoir suivi un traitement d'au moins 6 mois contre la TVP ou l'EP	10 mg une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

**Mode d'administration.**

Pour administration orale.

**4.3 Contre-indications.**

- ❖ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- ❖ Hémorragie active cliniquement significative.
- ❖ Lésion ou affection, si elle est considérée comme un risque important de saignement majeur. Cela peut comprendre une ulcération gastro-intestinale actuelle ou récente, la présence de néoplasmes malins à risque élevé de saignement, une lésion cérébrale ou spinale récente, une chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmique récente, une hémorragie intracrânienne récente, des varices œsophagiennes connues ou présumées, malformations artérioveineuses, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- ❖ Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, p.ex. Héparine non fractionnée (UFH), héparine de faible poids moléculaire (Enoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel ouvert.
- ❖ Maladie hépatique associée à la coagulopathie et au risque de saignement cliniquement pertinent, y compris les patients atteints de cirrhose avec Child Pugh B et C.
- ❖ Grossesse et allaitement maternel.

**4.4 Mises en garde et précautions d'emploi particulières.**

Risque hémorragique.

Comme pour les autres anticoagulants, les patients qui prennent des comprimés de rivaroxaban doivent être surveillés attentivement pour déceler des signes de saignement.

Il est recommandé de l'utiliser avec prudence dans les conditions de risque accru d'hémorragie. L'administration de comprimés de rivaroxaban doit être interrompue en cas d'hémorragie grave.

Dans les études cliniques, les saignements muqueux (c.-à-d. épistaxis, gencive, gastro-intestinale, génito-urinaire, y compris les saignements vaginaux anormaux ou menstruels accrus) et l'anémie ont été observés plus fréquemment pendant le traitement à long terme au rivaroxaban que pendant le traitement au VKA. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, des tests en laboratoire de l'hémoglobine/hématocrite pourraient être utiles pour détecter un saignement occulte et quantifier la pertinence clinique d'un saignement déclaré, comme jugé approprié.

Plusieurs sous-groupes de patients, décrits ci-dessous, présentent un risque accru de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement pour détecter les signes et les symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après le début du traitement.

Toute chute inexplicée de l'hémoglobine ou de la tension artérielle doit conduire à une recherche de saignement.

Bien que le traitement au rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance systématique de l'exposition, les concentrations de rivaroxaban mesurées à l'aide d'un dosage quantitatif étalonné d'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, p. ex., surdose et chirurgie d'urgence.

### **Population pédiatrique.**

Les données sont limitées chez les enfants atteints de thrombose de la veine cérébrale et des sinus qui ont une infection du SNC. Le risque de saignement doit être soigneusement évalué avant et pendant le traitement au rivaroxaban.

### **Insuffisance rénale.**

Chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques de rivaroxaban peuvent être considérablement augmentées (1,6 fois en moyenne), ce qui peut accroître le risque de saignement. Le comprimé de rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15 ml/min.

Les TI doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui reçoivent simultanément d'autres médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban.

Il n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), car aucune donnée clinique n'est disponible.

### **Interaction avec d'autres médicaments**

L'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement systémique concomitant avec des azolés-antimycotiques (comme le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou des inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., le ritonavir). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs de CYP3A4 et de P-gp et peuvent par conséquent 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. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants recevant un traitement systémique concomitant avec de forts inhibiteurs de CYP3A4 et de P-gp.

Il faut prendre des précautions si les patients sont traités en même temps avec des médicaments affectant l'hémostase tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ou les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), et les inhibiteurs de recapture de la norépinéphrine sérotonine. Pour les patients à risque de maladie gastro-intestinale ulcéreuse, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé.

### **Autres facteurs de risque hémorragiques.**

Comme pour les autres antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement, notamment :

- ❖ troubles hémorragiques congénitaux ou acquis.
- ❖ hypertension artérielle grave non contrôlée.
- ❖ une autre maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant entraîner des complications hémorragiques (p. ex., maladie inflammatoire de l'intestin, œsophage, gastrite et reflux gastro-œsophagien).
- ❖ rétinopathie vasculaire.
- ❖ bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.

#### **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction.**

##### *Inhibiteurs CYP3A4 et P-gp.*

Co-administration de rivaroxaban avec du kétoconazole (400 mg une fois par jour) ou du ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois/2,5 fois de l'ASC moyenne du rivaroxaban et une augmentation de 1,7 fois/1,6 fois de la Cmax moyenne du rivaroxaban, avec des augmentations importantes des effets pharmacodynamiques qui peuvent entraîner un risque accru de saignement. Par conséquent, l'utilisation du comprimé de rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement systémique concomitant avec des azolés-antimycotiques comme 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.

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

Étant donné les données cliniques limitées disponibles avec le dronédarone, la co-administration avec le rivaroxaban doit être évitée.

##### *Anticoagulants.*

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

En raison du risque accru de saignement, il faut prendre des précautions si les patients sont traités en même temps avec tout autre anticoagulant.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement.**

##### **Grossesse.**

L'innocuité et l'efficacité du comprimé de rivaroxaban n'ont pas été établies chez les femmes enceintes. Des études sur des animaux ont démontré une toxicité pour la reproduction. En raison de la toxicité potentielle pour la reproduction, du risque intrinsèque de saignement et de

la preuve que le rivaroxaban passe le placenta, le comprimé de rivaroxaban est contre-indiqué pendant la grossesse.

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

#### **Allaitement.**

L'innocuité et l'efficacité du comprimé de rivaroxaban n'ont pas été établies chez les femmes qui allaitent. Les données sur les animaux indiquent que le rivaroxaban est sécrété dans le lait. Par conséquent, le comprimé de rivaroxaban est contre-indiqué pendant l'allaitement.

#### **Fertilité.**

Aucune étude spécifique sur le rivaroxaban chez les humains n'a été menée pour évaluer les effets sur la fertilité. Dans une étude sur la fertilité des rats mâles et femelles, aucun effet n'a été observé.

#### **4.7 Effets sur la capacité à conduire et d'utiliser des machines.**

Le Rivaroxaban en comprimés a une influence mineure sur la capacité à conduire et d'utiliser des machines. Des effets indésirables comme la syncope (fréquence : peu fréquent) et les étourdissements (fréquence : fréquent) ont été signalés.

Les patients qui éprouvent ces réactions indésirables ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables.**

Les effets indésirables suivants peuvent survenir : Anémie, étourdissements, maux de tête, hémorragie oculaire (incl. hémorragie conjonctivale), hypotension, hématome, saignement gingival, hémorragie gastro-intestinale (incl. hémorragie rectale), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation A, diarrhée, vomissements, augmentation des transaminases, prurit (incl. cas rares de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, hémorragie urogénitale (incl. hémorragie et ménorragie B), insuffisance rénale (augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de l'urée sanguin).

#### **4.9 Surdose.**

Chez les adultes, de rares cas de surdose allant jusqu'à 600 mg ont été signalés sans complications hémorragiques ou autres effets indésirables.

En raison d'une absorption limitée, on s'attend à ce qu'un effet de plafond sans autre augmentation de l'exposition plasmatique moyenne se produise à des doses supra-thérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban chez les adultes, mais aucune donnée n'est disponible à des doses supra-thérapeutiques chez les enfants.

Un agent d'inversion spécifique (andexanet alfa) antagonisant l'effet pharmacodynamique du rivaroxaban est disponible pour les adultes, mais il n'est pas établi chez les enfants (voir le Résumé des caractéristiques du produit de l'andexanet alfa).

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques.**

**Groupe pharmacothérapeutique :** Anti-thrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa  
**Code ATC :** N05AL07

#### **Mécanisme d'action.**

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

Une inhibition de l'activité du facteur Xa liée à la dose a été observée chez les humains. Le temps de prothrombine (TP) est influencé par le rivaroxaban d'une manière dépendante de la dose avec une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques (valeur  $r$  égale 0,98) si l'on utilise du néoplastine pour l'essai. D'autres réactifs donneraient des résultats différents. L'affichage pour le TP doit être fait en quelques secondes, car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumarines et ne peut pas être utilisé pour tout autre anticoagulant.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques.**

#### **Pharmacocinétique.**

L'absorption orale du rivaroxaban est presque complète et la biodisponibilité orale est élevée (80 - 100%) pour les comprimés de 2,5 mg et de 10 mg, peu importe les conditions de jeûne/alimentation. L'apport alimentaire n'affecte pas l'ASC ou Cmax de rivaroxaban à la dose de 2,5 mg et de 10 mg. L'absorption du rivaroxaban dépend du site de sa libération dans le tractus gastro-intestinal. Une diminution de 29% et de 56% de l'ASC et de la Cmax par rapport au comprimé a été signalée lorsque le rivaroxaban est libéré sous forme de granulé dans l'intestin grêle proximal. L'exposition est encore réduite lorsque le rivaroxaban est libéré dans l'intestin grêle distal ou le côlon ascendant. Par conséquent, l'administration de rivaroxaban distal à l'estomac doit être évitée, car cela peut entraîner une absorption réduite et une exposition connexe au rivaroxaban.

#### **Population pédiatrique.**

Les enfants ont reçu un comprimé de rivaroxaban ou une suspension orale pendant ou après l'alimentation ou la prise de nourriture et avec une portion typique de liquide pour assurer un dosage fiable chez les enfants. Les comprimés de rivaroxaban doivent être pris avec l'alimentation ou avec de la nourriture.

#### **Distribution.**

La liaison aux protéines plasmatiques chez les adultes est élevée à environ 92% à 95%, l'albumine sérique étant le principal composant de liaison. Le volume de distribution est modéré, le  $V_{ss}$  étant d'environ 50 litres.

### **Population pédiatrique.**

Aucune donnée sur la liaison des protéines plasmatiques au rivaroxaban propre aux enfants n'est disponible. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible après l'administration intraveineuse de rivaroxaban aux enfants. Les valeurs  $V_{ss}$  estimées par modélisation pharmacocinétique de la population chez les enfants (de 0 à 18 ans) après l'administration orale de rivaroxaban dépendent du poids corporel et peuvent être décrites avec une fonction allométrique, avec une moyenne de 113L pour un sujet ayant un poids corporel de 82,8 kg.

### **Biotransformation et élimination.**

Chez les adultes, environ 2/3 de la dose administrée de rivaroxaban subit une dégradation métabolique, la moitié étant éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le 1/3 final de la dose administrée subit une excrétion rénale directe sous forme d'urine active inchangée, principalement par sécrétion rénale active.

### **5.3 Données précliniques sur l'innocuité.**

Il n'y a pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur qui s'ajoutent à celles déjà incluses.

## **6. PARTICULARITÉS PHARMACEUTIQUES.**

### **6.1 Liste des excipients.**

Amidon de maïs.  
Lauryl sulfate de sodium.  
Cellulose microcristalline.  
Povidone K 30.  
Alcool isopropylique.  
Silice anhydre colloïdale hydrophobe.  
Stéarate de magnésium.  
Glycolate d'amidon sodique.  
Super Coat blanc-F (Film Super Coat).  
Talc.  
Dioxyde de titane.  
Couleur laque d'Oxyde de fer rouge.  
Alcool isopropylique.  
Dichlorométhane.

### **6.2 Incompatibilités.**

Non applicable.

### **6.3 Durée de conservation.**

24 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation.**

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C dans un endroit sec.

### **6.5 Nature et contenu du conditionnement.**

10 comprimés dans un blister Alu-alu emballés dans une boîte imprimée avec la notice de conditionnement.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et les autres manipulations.**

Après un traitement réussi, les comprimés restants doivent être détruits ou retournés au pharmacien.

## **7. DEMANDEUR.**

ZRENIE HEALTHCARE PRIVATE LIMITED.

B-1208, WEST GATE, NR. YMCA CLUB, S.G. HIGHWAY,  
MAKARBA, AHMEDABAD – 380051, GUJARAT, INDE.

## **8. FABRICANT.**

SYNOKEM PHARMACEUTICALS LIMITED.

### Site de fabrication :

Plot No: 56-57; Sector -6(A), Integrated Industrial Estate, SIDCUL, Ranipur (BHEL),  
Haridwar-249403, Uttarakhand, INDE

### Siège social :

Synokem House, 14/486, Sunder Vihar, Outer ring road, Paschim Vihar,  
New Delhi – 110087, INDE.

## **9. DATE DE RÉVISION DU TEXTE.**

21.03.2022.

## **10. DOSIMÉTRIE (LE CAS ÉCHÉANT).**

Non applicable.

## **11. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES (LE CAS ÉCHÉANT).**

Non applicable.