

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT MODÈLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exalto[®]-15, comprimés pelliculés

Exalto[®]-20, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Qualitative :

Rivaroxaban

Quantitative :

Exalto-15

Chaque comprimé pelliculé contient :

Rivaroxaban 15 mg

Excipient(s) à effets notoires :

Laurylsulfate de sodium 0,75 mg

Croscarmellose sodique 2,25 mg

Equivalent à 0,0113 m Eq (environ 0,26 mg)

Lactose (monohydraté) 16,32 mg

Equivalent à 15,505 mg Lactose

Exalto-20

Chaque comprimé pelliculé contient :

Rivaroxaban 20 mg

Excipient(s) à effets notoires :

Laurylsulfate de sodium 1 mg

Croscarmellose sodique 3 mg

Equivalent à 0,0152 m Eq (environ 0,35 mg)

Lactose (monohydraté) 21,76 mg

Equivalent à 20,673 mg Lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Exalto-15

comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rouge, rond, biconvexe, marqué du nombre "15" sur une face, plane sur l'autre face avec un diamètre de 6,1 mm environ.

Exalto-20

comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé brun-rouge, rond, biconvexe, marqué du nombre "20" sur une face, plane sur l'autre face avec un diamètre de 6,1 mm environ.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque,

tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

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 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

Population pédiatrique

Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention des récurrences sous forme d'ETE, chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans et pesant entre 30 et 50 kg, après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes

La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour.

Le traitement par Exalto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose d'Exalto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez les adultes

La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP.

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 (c.-à-d. 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.

Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg (un demi-comprimé de 20 mg) en une prise quotidienne. 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 Rivaroxaban 10 mg (un demi-comprimé de 20 mg) en une prise quotidienne, la dose d'Exalto-20 en une prise quotidienne doit être envisagée.

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).

	Période de traitement	Posologie	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	Jours 1 - 21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	Jour 22 et suivants	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP	10 mg (un demi-comprimé de 20 mg) une fois par jour ou 20 mg une fois par jour	10 mg (un demi-comprimé de 20 mg) ou 20 mg

En cas d'oubli d'une dose d'Exalto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg d'Exalto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg.

En cas d'oubli d'une dose d'Exalto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.

Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'ETEV chez les enfants et les adolescents

Le traitement par Exalto chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans doit être instauré après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale (voir rubrique 5.1).

Pour les enfants et les adolescents, la dose est calculée en fonction du poids corporel.

- Poids corporel de 30 à 50 kg :
Une dose de 15 mg de rivaroxaban une fois par jour est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.
- Poids corporel de 50 kg ou plus :
Une dose de 20 mg de rivaroxaban une fois par jour est recommandée. Il s'agit de la 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.

Chez les enfants et les adolescents, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 mois. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 12 mois si cela s'avère cliniquement nécessaire. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants pour étayer une réduction de la dose après six mois de traitement. Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement au-delà de 3 mois doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible après s'en être rendu compte, mais uniquement s'il s'agit du même jour que l'oubli. Si cela n'est pas possible, le patient doit sauter la dose en question et poursuivre en prenant la dose suivante comme prescrite. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Relais des anti-vitamine K (AVK) par Exalto

- Prévention des AVC et des embolies systémiques :
le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Exalto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est $\leq 3,0$.
- Traitement d'une TVP, d'une EP et prévention des récurrences chez les adultes et traitement des ETEV et prévention des récurrences dans la population pédiatrique :
le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Exalto doit être instauré une fois que l'INR est $\leq 2,5$.

Lors du passage des AVK à Exalto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise d'Exalto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante d'Exalto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5).

Relais d'Exalto par les anti-vitamine K (AVK)

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

En cas de relais d'Exalto par un AVK, l'AVK doit être administré 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 la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Exalto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose d'Exalto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Exalto interrompu, des mesures

fiabiles de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose d'Exalto (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Population pédiatrique :

Les enfants qui passent d'Exalto à un AVK doivent poursuivre Exalto 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 d'Exalto. Il est conseillé de poursuivre l'administration conjointe d'Exalto et d'AVK jusqu'à ce que la valeur de l'INR soit $\geq 2,0$. Une fois que Exalto a été arrêté, l'INR peut être mesuré de manière fiable 24 heures après la dernière dose (voir ci-dessus et rubrique 4.5).

Relais des anticoagulants parentéraux par Exalto

Chez les patients adultes et pédiatriques recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Exalto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.).

Relais d'Exalto par les anticoagulants parentéraux

Arrêtez Exalto et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral à l'heure à laquelle la dose suivante d'Exalto aurait dû être prise.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Adultes :

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, Exalto 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 (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes :

- Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2).
- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.
Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).
Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg (un demi-comprimé de 20 mg) en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique :

- Enfants et adolescents atteints d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m²) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire, selon les données disponibles chez les adultes et les données limitées disponibles dans la population pédiatrique (voir rubrique 5.2).
- Enfants et adolescents atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²) : Exalto n'est pas recommandé car aucune donnée clinique n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

L'utilisation d'Exalto est contre-indiquée 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 classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

Poids

Aucun ajustement posologique pour les adultes (voir rubrique 5.2).

Pour les patients pédiatriques, la dose est déterminée en fonction du poids corporel.

Sexe

Aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

Patients bénéficiant d'une cardioversion

Exalto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion.

Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Exalto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2). Avant la cardioversion et pour tous les patients, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Exalto comme prescrit.

Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion.

Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent

Il existe une expérience limitée sur l'utilisation d'Exalto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg [un demi-comprimé de 20 mg] d'Exalto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale 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 chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Exalto chez les enfants âgés de 0 à <18 ans n'ont pas été établies dans l'indication de prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation d'Exalto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans dans des indications autres que le traitement des ETEV et la prévention des récurrences sous forme d'ETEV.

Mode d'administration

Adultes

Exalto est pour usage par voie orale.

Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2).

Ecrasement des comprimés

Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé d'Exalto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou à de la compote de pommes, juste avant administration par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg d'Exalto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Le comprimé écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique (voir rubriques 5.2 et 6.6).

Enfants et adolescents pesant entre 30 et 50 kg

Exalto est pour usage par voie orale.

Il doit être conseillé au patient d'avaler le comprimé avec un liquide. Le comprimé peut également être pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être pris à intervalles d'environ 24 heures.

Dans le cas où le patient recracherait immédiatement la dose ou s'il vomit dans les 30 minutes après avoir reçu la dose, une nouvelle dose doit être administrée. Cependant, si le patient vomit plus de 30 minutes après la dose, on n'administrera pas de nouvelle dose et la dose suivante sera prise comme prévu.

Le comprimé ne doit pas être divisé dans le but de n'administrer qu'une partie du comprimé.

Ecrasement des comprimés

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler les comprimés entiers, lorsque des doses de 15 mg ou de 20 mg de rivaroxaban sont prescrites, elles peuvent être préparées en écrasant le comprimé de 15 mg ou de 20 mg et en le mélangeant avec de l'eau ou de la compote de pomme juste avant l'utilisation et l'administration par voie orale.

Le comprimé écrasé peut également être administré par une sonde naso-gastrique ou une sonde de gastrostomie (voir rubriques 5.2 et 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes 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 rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5).

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 rubrique 5.2).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement.

Risque hémorragique

Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Exalto doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Exalto doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Exalto doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère (voir rubrique 4.9).

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 Exalto 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.

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. 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 rubrique 4.8).

Toute chute inexplicée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.

Bien que le traitement par rivaroxaban 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 rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique

Il y a peu de données chez les enfants avec des thromboses des veines et des sinus cérébraux ayant une infection du SNC (voir rubrique 5.1). Le risque de saignement doit être évalué attentivement avant et pendant le traitement par le rivaroxaban.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère chez des patients adultes (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Exalto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min. L'utilisation d'Exalto n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Chez les patients insuffisants rénaux recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Exalto doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 4.5).

Exalto n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²) car aucune donnée clinique n'est disponible.

Interaction avec d'autres médicaments

L'utilisation d'Exalto 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 ex.). 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 (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement.

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants recevant de façon concomitante un traitement systémique par de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.5).

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 et les anti-agrégants plaquettaires ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (voir rubrique 4.5).

Autres facteurs de risque hémorragique

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

- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis,
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par ex. maladie inflammatoire chronique des intestins, oesophagite, gastrite et reflux gastro-oesophagien),
- rétinopathie vasculaire,
- bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.

Patients atteints de cancer

Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignements et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être évalué

par rapport au risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer actif, 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 le traitement par le rivaroxaban.

Chez les patients atteints de néoplasmes malins à haut risque de saignements, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Patients porteurs de valves artificielles

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé dans le cadre d'une thromboprophylaxie chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT). La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques; aucune donnée ne permet donc d'établir que le rivaroxaban puisse maintenir une anticoagulation appropriée dans cette population de patients. L'utilisation d'Exalto n'est pas recommandée chez ces patients.

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) incluant le rivaroxaban ne sont pas recommandés chez les patients présentant des antécédents de thrombose chez lesquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients positifs aux trois tests antiphospholipides (anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux plus élevés de récurrences d'événements thrombotiques que ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent

Les données cliniques disponibles sont issues d'une étude interventionnelle dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent. Les données d'efficacité dans cette population sont limitées (voir rubriques 4.2 et 5.1). Aucune donnée n'est disponible chez ce type de patient avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC)/accident ischémique transitoire (AIT).

Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

Exalto n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire dans la mesure où la tolérance et l'efficacité de rivaroxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

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 thrombo-emboliques 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 ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit 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. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 15 mg et 20 mg dans ces situations.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible. Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu et il convient d'évaluer ce délai par rapport à l'urgence d'une procédure diagnostique.

Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péridural, il doit s'écouler au moins 2 fois la demi-vie du produit, c.-à-d. chez les patients adultes

jeunes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban (voir rubrique 5.2).

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, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Aucune donnée n'est disponible concernant la synchronisation du placement ou retrait du cathéter neuraxial chez les enfants qui sont sous Exalto. Dans ce cas, il convient d'arrêter le rivaroxaban et d'envisager une anticoagulation parentérale à courte durée d'action.

Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par Exalto-15 et Exalto-20 doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'évaluation clinique du médecin.

Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.

Le traitement par Exalto doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge (voir rubrique 5.2).

Réactions cutanées

Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique et des syndromes de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruptions cutanées généralisées, fièvre élevée, éosinophilie et atteintes systémiques (syndrome DRESS), ont été signalées lors de l'utilisation du rivaroxaban (voir rubrique 4.8). Le risque d'apparition de ces réactions chez les patients semble être plus élevé en début de traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient dans les premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée sévère (par ex : une éruption diffuse, intense et/ou bulleuse) ou de tout autre signe d'hypersensibilité accompagné de lésions des muqueuses.

Informations concernant les excipients

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'ampleur des interactions dans la population pédiatrique est inconnue. Les données d'interactions ci-dessous, recueillies chez des adultes, et les avertissements signalés à la rubrique 4.4 doivent être pris en compte pour la population pédiatrique.

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban; de même, l'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Ces associations peuvent entraîner un risque majoré de saignement. L'utilisation d'Exalto n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.4).

Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg

deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban. L'interaction avec la clarithromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 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 la valeur moyenne de l'ASC et de la C_{max} moyenne du rivaroxaban. L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale (voir rubrique 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 la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la C_{max} du rivaroxaban. L'interaction avec le fluconazole semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux, voir rubrique 4.4).

Les données cliniques disponibles avec la dronédarone étant limitées, cette association doit donc être évitée.

Anticoagulants

Après administration concomitante 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 effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.

Compte tenu du risque accru de saignement, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

AINS/anti-agrégants plaquettaires

Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes. Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg. Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa. La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des anti-agrégants plaquettaires car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

ISRS/IRSN

Comme avec les autres anticoagulants, il est possible que les patients soient exposés à un risque accru de saignement en cas d'utilisation simultanée d'ISRS ou d'IRSN en raison des effets rapportés de ces médicaments sur les plaquettes. Lors de leur utilisation concomitante au cours du programme clinique du rivaroxaban, des taux numériquement supérieurs d'événements hémorragiques majeurs ou de saignements non majeurs cliniquement pertinents ont été observés dans tous les groupes de traitement.

Warfarine

Le passage de la warfarine, un anti-vitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Néoplastine) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (Endogenous Thrombin Potential) ont été additifs.

Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.

Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la C_{min} du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minime par le rivaroxaban pendant cette période. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, a entraîné une diminution d'environ 50% de l'ASC moyenne du rivaroxaban, associée à une réduction de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis (*Hypericum perforatum*), par ex.) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. En conséquence, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose.

Autres traitements concomitants

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de midazolam (substrat du CYP 3A4), de digoxine (substrat de la P-gp), d'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et de la P-gp) ou d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Le rivaroxaban n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les isoformes principaux du CYP, tel que le CYP3A4.

Effets sur les analyses de laboratoire

Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA, Heptest, par ex.) sont modifiées comme le laisse prévoir le mode d'action du rivaroxaban (voir rubrique 5.1).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité et l'efficacité de rivaroxaban n'ont pas été établies chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, le risque intrinsèque de saignement et le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban, Exalto est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par le rivaroxaban.

Allaitement

La sécurité et l'efficacité de rivaroxaban n'ont pas été établies chez les mères allaitantes. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Exalto est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non prise d'Exalto.

Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'homme pour évaluer les effets du rivaroxaban sur la fertilité. Aucun effet n'a été observé dans une étude sur la fertilité des mâles et des femelles chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

Exalto a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des syncopes (fréquence : peu fréquent) et des sensations vertigineuses (fréquence : fréquent) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études pivots de phase III (voir Tableau 1).

Au total, 69 608 patients adultes inclus dans 19 études de phase III et 488 patients pédiatriques inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III ont été exposés au rivaroxaban.

Tableau 1: Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III menées dans la population adulte et pédiatrique

Indication	Nombre de patients*	Dose quotidienne totale	Durée maximale du traitement
Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6 097	10 mg	39 jours
Prévention des ETEVE chez les patients présentant une affection médicale aiguë	3 997	10 mg	39 jours
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences	6 790	Jours 1-21 : 30 mg Jour 22 et suivants : 20 mg Après au moins 6 mois : 10 mg ou 20 mg	21 mois
Traitement des ETEVE et prévention des récurrences sous forme d'ETEVE chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	329	Dose ajustée selon le poids corporel pour atteindre une exposition similaire à celle observée chez les adultes traités pour une TVP avec 20 mg de rivaroxaban une fois par jour	12 mois
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	7 750	20 mg	41 mois
Prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)	10 225	5 mg ou 10 mg respectivement, co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine	31 mois
Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	18 244	5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls	47 months
	3 256 **	5 mg co-administrés avec de l'AAS	42 months

* Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban

** Dans l'étude VOYAGER PAD

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (Tableau 2) (voir aussi rubrique 4.4. et « Description de certains effets indésirables »)

ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %).

Tableau 2: taux de survenue des saignements* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées chez des patients adultes et pédiatriques

Indication	Tout saignement	Anémie
Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou	6,8% des patients	5,9% des patients
Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë	12,6% des patients	2,1% des patients
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences	23% des patients	1,6% des patients
Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'ETEV chez les nouveau-nés nés à terme et chez les enfants âgés de moins de 18 ans après l'instauration d'un traitement anticoagulant standard	39,5% des patients	4,6% des patients
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire	28 pour 100 patient-années	2,5 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérombotiques suite à un SCA	22 pour 100 patient-années	1,4 pour 100 patient-années
Prévention des événements athérombotiques chez les patients présentant une MC/MAP	6,7 pour 100 patient-années	0,15 pour 100 patient-années **
	8,38 pour 100 patient-années #	0,74 pour 100 patient-années *** #

* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués.

** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

*** Une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée

Dans l'étude VOYAGER PAD

Tableau résumant les effets indésirables

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

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent ($\geq 1/10$)

fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

très rare ($< 1/10\ 000$)

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

Tableau 3 : Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients adultes dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* ainsi que dans deux études pédiatriques de phase II et deux études pédiatriques de phase III

Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)	Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire) ^A , thrombopénie			
Affections du système immunitaire				
	Réaction allergique,		Réactions anaphylactiques,	

	dermatite allergique, œdème de Quincke et œdème allergique		y compris choc anaphylactique	
Affections du système nerveux				
Sensations vertigineuses, céphalées	Hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope			
Affections oculaires				
Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale))				
Affections cardiaques				
	Tachycardie			
Affections vasculaires				
Hypotension, hématomes				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis, hémoptysie			Pneumonie à éosinophiles	
Affections gastro-intestinales				
Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation ^A , diarrhée, vomissements ^A	Sécheresse buccale			
Affections hépatobiliaires				
Elévation des transaminases	Insuffisance hépatique, élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines ^A , élévation des γ -GT ^A	Ictère, élévation 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 (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée	Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Douleur des extrémités ^A	Hémarthrose	Hémorragie musculaire		Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement

Affections du rein et des voies urinaires				
Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie ^B), insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)				Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion. Néphropathie liée aux anticoagulants
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fièvre ^A , œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Sensation d'inconfort (dont malaise)	Œdème localisé ^A		
Investigations				
	Élévation de la LDH ^A , de la lipase ^A , 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 récurrences
- C: effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques après un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée)
- * Une approche sélective prédéfinie du recueil des événements indésirables a été utilisée dans certaines études de phase III. L'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et aucun nouvel effet indésirable médicamenteux n'a été identifié à la suite de l'analyse de ces études.

Description de certains effets indésirables

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation d'Exalto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge des saignements »). 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 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.

Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique »). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou

prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ou une néphropathie liée aux anticoagulants ont été signalées sous rivaroxaban. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

Population pédiatrique

Traitement des ETEV et prévention des récurrences d'ETE

L'évaluation de la sécurité chez les enfants et les adolescents repose sur les données de sécurité issues de deux études de phase II et d'une étude de phase III ouvertes, contrôlées par un comparateur actif, menées chez des patients pédiatriques âgés de 0 à moins de 18 ans. Les résultats obtenus quant à la sécurité étaient généralement similaires entre le rivaroxaban et le comparateur dans les différents groupes d'âges pédiatriques. Globalement, le profil de sécurité chez les 412 enfants et adolescents traités par du rivaroxaban était semblable à celui observé dans la population adulte et cohérent entre les sous-groupes d'âges, bien que l'évaluation soit limitée par le faible nombre de patients.

Chez les patients pédiatriques, le mal de tête (très fréquent, 16,7 %), la fièvre (très fréquent, 11,7 %), l'épistaxis (très fréquent, 11,2 %), les vomissements (très fréquent, 10,7 %), la tachycardie (fréquent, 1,5 %), l'augmentation de la bilirubine (fréquent, 1,5 %) et l'augmentation de la bilirubine conjuguée (peu fréquent, 0,7 %) ont été rapportés plus fréquemment que chez les adultes. Comme cela a été le cas dans la population adulte, une ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquent) des adolescentes après l'apparition de leurs premières règles. La thrombocytopénie telle qu'observée pendant la période post-marketing dans la population adulte était fréquente (4,6 %) dans les études cliniques menées en pédiatrie. Les effets indésirables médicamenteux observés chez les patients pédiatriques étaient principalement d'intensité légère à modérée.

4.9 Surdosage

Chez les adultes, de rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 1 960 mg ont été signalés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter toute complication hémorragique ou autre effet indésirable (voir rubrique « Prise en charge des saignements »). Les données disponibles chez les enfants sont limitées. A des doses suprathérapeutiques 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. Cependant, aucune donnée n'est disponible concernant les doses suprathérapeutiques chez les enfants.

Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible pour les adultes, mais son utilisation n'est pas établie chez les enfants (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha). L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

Prise en charge des saignements

En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures chez les adultes. La demi-vie chez les enfants, qui est estimée selon des approches de modélisation de la population pharmacocinétique (popPK), est plus courte (voir rubrique 5.2). La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, 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, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les adultes et chez les enfants traités par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées. Un nouveau dosage et une adaptation de la dose du facteur VIIa recombinant

doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs (voir rubrique 5.1).

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban n'est attendu. Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique et aucune donnée sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'aprotinine chez les adultes traités par le rivaroxaban. Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de ces agents chez les enfants traités par rivaroxaban. En outre, il n'existe pas de justification scientifique sur des bénéfices potentiels ni d'expérience sur l'utilisation de l'agent hémostatique systémique, la desmopressine, chez les personnes traitées par le rivaroxaban. Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban ($r = 0,98$), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants.

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une TVP et d'une EP et pour la prévention des récurrences, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 2 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) étaient compris entre 17 et 32 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour et entre 15 et 30 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour. Au nadir, les percentiles 5/95 étaient compris entre 14 et 24 s pour le rivaroxaban à 15 mg deux fois par jour (8 à 16 heures après la prise du comprimé) et entre 13 et 20 s pour le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (18 à 30 heures après la prise du comprimé).

Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant reçu du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 du TQ (Néoplastine) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) ont été compris entre 14 et 40 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 10 et 50 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités à 15 mg une fois par jour. Au nadir, (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 ont été compris entre 12 et 26 s chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 12 et 26 s chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités à 15 mg une fois par jour.

Une étude de pharmacologie clinique portant sur l'antagonisation des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban chez des sujets adultes sains ($n=22$), a évalué les effets de doses uniques (50 UI/kg) de deux types de CCP différents : un CCP contenant 3 facteurs (facteurs II, IX et X) et un CCP contenant 4 facteurs (facteurs II, VII, IX et X). Le CCP contenant 3 facteurs a entraîné une réduction des valeurs moyennes du TQ (Néoplastine) d'environ 1,0 seconde dans les 30 minutes, par rapport à des réductions d'environ 3,5 secondes observées avec le CCP contenant 4 facteurs. En revanche, le CCP contenant 3 facteurs a eu un effet global plus rapide et plus important d'antagonisation des modifications de la génération de thrombine endogène par rapport au CCP à 4 facteurs (voir rubrique 4.9).

Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les

concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Les tests du TQ (réactif néoplastine), du TCA et de l'anti-Xa (réalisé avec un test quantitatif calibré) montrent une corrélation étroite avec les concentrations plasmatiques observées chez les enfants. La corrélation entre l'activité anti-Xa par rapport aux concentrations plasmatiques est linéaire, avec une pente proche de 1. On peut cependant observer des variations individuelles avec des valeurs de l'activité anti-facteur Xa supérieures ou inférieures par rapport aux concentrations plasmatiques correspondantes. Il n'y a pas lieu d'instaurer une surveillance routinière des paramètres de la coagulation pendant le traitement clinique par rivaroxaban. Cependant, si cliniquement indiqué, les concentrations de rivaroxaban peuvent être mesurées par un test quantitatif calibré anti-facteur Xa en mcg/L (voir tableau 13 dans la rubrique 5.2 pour connaître les fourchettes des concentrations plasmatiques de rivaroxaban observées chez les enfants). La limite inférieure des quantifications doit être prise en compte lorsque l'on utilise un test anti-Xa pour quantifier les concentrations plasmatiques de rivaroxaban chez les enfants. Aucun seuil n'a été établi pour les événements d'efficacité et de sécurité.

Efficacité et sécurité cliniques

Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire

Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire.

Lors de l'étude pivot en double aveugle ROCKET AF, 14 264 patients ont reçu soit du rivaroxaban à 20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 - 49 ml/min) soit de la warfarine dont la dose a été ajustée pour atteindre un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0). La durée médiane de traitement a été de 19 mois et la durée globale de traitement a atteint jusqu'à 41 mois.

34,9% des patients ont été traités par acide acétylsalicylique et 11,4% par des anti-arythmiques de classe III, dont l'amiodarone.

Le rivaroxaban a été non-inférieur à la warfarine quant à la fréquence de survenue des AVC et des embolies systémiques hors SNC (critère principal d'efficacité composite). Au sein de la population per protocole sous traitement, un événement du critère principal d'efficacité, AVC ou embolie systémique, est survenu chez 188 patients sous rivaroxaban (1,71% par an) et chez 241 patients sous warfarine (2,16% par an) (HR 0,79 ; IC à 95%, 0,66-0,96 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité). Parmi tous les patients randomisés et analysés en intention de traiter, un événement du critère principal d'efficacité est survenu chez 269 patients sous rivaroxaban (2,12% par an) et chez 306 patients sous warfarine (2,42% par an) (HR 0,88 ; IC à 95%, 0,74-1,03 ; $p < 0,001$ pour la non infériorité ; $p = 0,117$ pour la supériorité). Les résultats pour les critères secondaires d'efficacité, testés par ordre hiérarchique au cours de l'analyse de la population en ITT sont présentés dans le tableau 4.

Parmi les patients du groupe warfarine, les valeurs de l'INR ont été comprises dans l'intervalle thérapeutique (2,0 à 3,0) durant 55 % du temps en moyenne (médiane 58% ; interquartiles 43 et 71). L'effet du rivaroxaban a été homogène au sein des différents centres classés en fonction du niveau de TTR (% de temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour l'INR: 2,0 - 3,0), en quartiles de taille égale (p d'interaction = 0,74). Concernant les centres du quartile le plus élevé, le Hazard Ratio (HR) du rivaroxaban versus warfarine était de 0,74 (IC à 95%, 0,49 à 1,12).

Les taux d'incidence des événements constituant le critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents) ont été similaires dans les deux groupes de traitement (voir tableau 5).

Tableau 4 : Données d'efficacité de l'étude de phase III ROCKET AF

Population de l'étude	Analyse de l'efficacité au sein de la population en ITT - Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire		
Posologie	Rivaroxaban 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée)	Warfarine ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0)	HR (IC à 95%) Valeur de p, test de supériorité

	Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	
AVC et embolies systémiques hors SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
AVC, embolies systémiques hors SNC et décès d'origine vasculaire	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
AVC, embolies systémiques hors SNC, décès d'origine vasculaire et infarctus du myocarde	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
AVC	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Embolies systémiques hors SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Infarctus du myocarde	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Tableau 5 : Données de tolérance de l'étude de phase III ROCKET AF

Population de l'étude	Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ^{a)}		
Posologie	Rivaroxaban 20 mg en une seule prise par jour (15 mg en une seule prise par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée)	Warfarine ajustement de la dose pour l'obtention d'un INR cible de 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0)	HR (IC à 95%) Valeur de p, test de supériorité
	Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	Fréquence des événements (pour 100 patient-années)	
Événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Événements hémorragiques majeurs	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Décès par hémorragie*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Hémorragie affectant un organe critique*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Hémorragie intracrânienne*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Chute du taux d'hémoglobine *	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Transfusion de 2 unités ou	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044

plus de concentrés de globules rouges ou de sang total*			
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Mortalité toutes causes confondues	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) Population d'évaluation de la tolérance, sous traitement

* Significatif

En plus de l'étude de phase III ROCKET AF, une étude de cohorte prospective, ouverte, mono-bras, non interventionnelle, post-autorisation (XANTUS) a été conduite, avec adjudication centralisée des critères d'évaluation dont les événements thromboemboliques et les événements hémorragiques majeurs. Au total, 6 704 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ont été inclus pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors système nerveux central (SNC) dans des conditions réelles d'utilisation. Dans l'étude XANTUS, le score CHADS2 moyen était de 1,9 et le score HAS-BLED moyen était de 2,0 tandis que dans l'étude ROCKET AF ces scores moyens étaient de 3,5 et 2,8 respectivement. L'incidence des événements hémorragiques majeurs a été de 2,1 pour 100 patient-années. Des hémorragies fatales ont été observées avec un taux de 0,2 pour 100 patient-années et des hémorragies intracrâniennes avec un taux de 0,4 pour 100 patient-années. Des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques hors SNC ont été observés avec un taux de 0,8 pour 100 patient-années.

Ces observations en pratique clinique sont cohérentes avec le profil de sécurité établi dans cette indication.

Dans une étude post-autorisation, non interventionnelle, menée chez plus de 162 000 patients dans quatre pays, le rivaroxaban a été prescrit pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire. Le taux d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques était de 0,70 (IC 95 % : 0,44 - 1,13) pour 100 patients-années. Les hémorragies conduisant à une hospitalisation sont survenues à des taux d'événements pour 100 années-patients de 0,43 (IC 95 % 0,31 - 0,59) pour les hémorragies intracrâniennes, de 1,04 (IC 95 % 0,65 - 1,66) pour les hémorragies gastro-intestinales, de 0,41 (IC 95 % 0,31 - 0,53) pour les hémorragies urogénitales et de 0,40 (IC 95 % 0,25 - 0,65) pour les autres hémorragies.

Patients bénéficiant d'une cardioversion

Une étude prospective, exploratoire, multicentrique, randomisée, en ouvert avec évaluation en aveugle du critère principal (X-VERT) a été menée chez 1 504 patients (naïfs aux anticoagulants oraux et prétraités) atteints de fibrillation atriale non valvulaire devant bénéficier d'une cardioversion. Cette étude a comparé l'efficacité du rivaroxaban à un AVK à dose ajustée (randomisés 2:1), dans la prévention d'événements cardiovasculaires. Des stratégies de cardioversion guidée par ETO (1 - 5 jours de prétraitement) ou conventionnelle (au moins trois semaines de prétraitement) ont été employées. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité (tout accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire, embolie systémique hors SNC, infarctus du myocarde (IDM) et décès cardiovasculaire) est survenu chez 5 patients (0,5%) dans le groupe rivaroxaban (n = 978) et chez 5 patients (1,0%) dans le groupe AVK (N = 492 ; RR 0,50 ; IC à 95% 0,15-1,73 ; population en intention de traiter modifiée). Le critère principal d'évaluation de la tolérance (saignement majeur) est survenu chez 6 patients (0,6%) et 4 patients (0,8%) dans le groupe rivaroxaban (N = 988) et le groupe AVK (N = 499), respectivement (RR 0,76 ; IC à 95% 0,21-2,67 ; population d'évaluation de la tolérance). Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une tolérance comparables entre le groupe rivaroxaban et le groupe AVK dans le cadre de la cardioversion.

Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent

Une étude multicentrique, ouverte, randomisée (PIONEER AF-PCI) a été menée chez 2 124 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui ont bénéficié d'une ICP avec pose de stent pour le traitement d'une maladie athérosclérotique primitive afin de comparer la sécurité de deux schémas thérapeutiques du rivaroxaban et un schéma thérapeutique d'un AVK. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour une durée de traitement globale de 12 mois. Les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ont été exclus.

Le groupe 1 a reçu du rivaroxaban 15 mg une fois par jour (ou 10 mg une fois par jour chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) associé à un inhibiteur du récepteur P2Y12. Le groupe 2 a reçu du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour associé à une BAP (bithérapie antiplaquettaire, c.-à-d. du clopidogrel 75 mg [ou un autre inhibiteur du récepteur P2Y12] associé à l'acide acétylsalicylique [AAS]) à faible dose pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi du rivaroxaban 15 mg (ou 10 mg chez les patients avec une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) une fois par jour associé à l'AAS à faible dose. Le groupe 3 a reçu un AVK à dose ajustée associé à une BAP pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi d'un AVK à dose ajustée associé à l'AAS à faible dose.

Le critère principal d'évaluation de la sécurité, les saignements cliniquement significatifs, est survenu chez 109 (15,7%), 117 (16,6%) et 167 (24,0%) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement (HR 0,59 ; IC à 95% 0,47-0,76 ; p<0,001 et HR 0,63 ; IC à 95% 0,50-0,80 ; p<0,001, respectivement). Le critère secondaire d'évaluation (critère composite incluant les événements cardiovasculaires, les décès d'origine cardiovasculaire, l'IDM ou l'AVC) est survenu chez 41 (5,9%), 36 (5,1%) et 36 (5,2%) patients dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement. Chacun des schémas thérapeutiques du rivaroxaban a montré une réduction significative du risque de saignement cliniquement significatif par rapport au schéma avec AVK chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent.

L'étude PIONEER AF-PCI avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité. Les données d'efficacité (y compris les événements thromboemboliques) dans cette population sont limitées.

Traitement des TVP, des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP

Le programme clinique du rivaroxaban a été conçu pour démontrer l'efficacité du rivaroxaban dans le traitement initial et la poursuite du traitement de la TVP aiguë et de l'EP et pour la prévention des récurrences.

Plus de 12 800 patients ont été évalués dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées, randomisées de phase III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension et Einstein Choice) et une analyse poolée prédéfinie des études Einstein DVT et Einstein PE a également été conduite. La durée globale de traitement combinée dans l'ensemble des études a atteint 21 mois.

Dans l'étude Einstein DVT, 3 449 patients atteints de TVP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de la TVP et de la prévention des récurrences sous forme 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 par jour de 15 mg. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans l'étude Einstein PE, 4 832 patients atteints d'une EP aiguë ont été étudiés dans le cadre du traitement de l'embolie pulmonaire et la prévention des récurrences sous forme 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 a été de 15 mg de rivaroxaban deux fois par jour pendant trois semaines. Par la suite, la dose a été de 20 mg de rivaroxaban en une seule prise par jour.

Dans les deux études Einstein DVT 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 sous forme 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 rivaroxaban à 20 mg en une seule prise par jour a été comparé à un placebo.

Les critères principaux et secondaires prédéfinis d'efficacité étaient identiques dans les études Einstein DVT, PE et Extension. Le critère principal d'efficacité était la récurrence symptomatique d'événements thromboemboliques veineux (ETE), 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 et la mortalité toutes causes confondues.

Dans l'étude Einstein Choice, 3 396 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 rivaroxaban à 20 mg en une prise par jour et par rivaroxaban à 10 mg en une prise 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'ETE, critère composite réunissant les récurrences de TVP ou les EP fatales ou non fatales.

Dans l'étude Einstein DVT (voir le tableau 6), la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été démontrée pour le critère principal d'efficacité ($p < 0,0001$ [test de non-infériorité] ; 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 TVP (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 du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) et du critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs), ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

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

Population de l'étude	3 449 patients atteints de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N=1 731	Énoxaparin/AVK^{b)} 3, 6 ou 12 mois N=1 718
Récurrence d'ETE* symptomatique	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Récurrence sous forme d'EP symptomatique	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Récurrence 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%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Événements hémorragiques majeurs	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

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

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

Dans l'étude Einstein PE (voir tableau 7), 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 prédéfini (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 ont été 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 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 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 du critère principal de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents) a été légèrement 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% (26/2 412)) que dans le groupe énoxaparine/AVK (2,2% (52/2 405)) avec un HR de 0,493 (IC à 95% : 0,308 - 0,789).

Tableau 7 : 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 aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N=2 419	Énoxaparin/AVK ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N=2 413
Récidive d'ETE* 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%)
Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Événements hémorragiques majeurs	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

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

* $p < 0,0026$ (non-infériorité avec un HR prédéfini de 2,0) ; HR : 1,123 (0,749 - 1,684)

Une analyse poolée prédéfinie des résultats des études Einstein DVT et Einstein PE a été conduite (voir le tableau 8).

Tableau 8 : Données d'efficacité et de tolérance de l'analyse poolée de phase III Einstein DVT et Einstein PE

Population de l'étude	8 281 patients atteints d'une TVP ou embolie pulmonaire aiguë symptomatique	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 ou 12 mois N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 ou 12 mois N=4 131
Récidive d'ETE* 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%)

Événements hémorragiques majeurs ou saignements non majeurs cliniquement pertinents	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Événements hémorragiques majeurs	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg en une seule prise par jour

b) Énoxaparine pendant au moins 5 jours, puis administration concomitante d'AVK puis AVK 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 9), 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 20 mg en une seule prise 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 20 mg en une seule prise par jour que chez les patients sous placebo.

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

Population de l'étude	1 197 patients, poursuite du traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux	
Posologie et durée du traitement	Rivaroxaban ^{a)} 6 ou 12 mois N=602	Placebo 6 ou 12 mois N=594
Récidive d'ETE* symptomatique	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Récidive sous forme 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 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 tableau 10), les traitements par rivaroxaban 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 rivaroxaban à 20 mg et à 10 mg une fois par jour en comparaison au traitement par 100 mg d'acide acétylsalicylique.

Tableau 10 : Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Choice

Population d'étude	3 396 patients, poursuite de la prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux		
Posologie	Rivaroxaban 20 mg une fois par jour N=1 107	Rivaroxaban 10 mg une fois par jour N=1 127	ASA 100 mg une fois par jour N=1 131
Durée médiane du traitement [intervalle interquartile]	349 [189-362] jours	353 [190-362] jours	350 [186-362] jours
Récidive d'ETE* symptomatique	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)

Récidive sous forme d'EP symptomatique	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Récidive d'EDEV 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'EDEV symptomatique ou saignement majeur (bénéfice clinique net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,0001$ (supériorité) Rivaroxaban 20 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)

** $p < 0,0001$ (supériorité) Rivaroxaban 10 mg une fois par jour versus AAS 100 mg une fois par jour ; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)

+ Rivaroxaban 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)

++ Rivaroxaban 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'EDEV, les événements hémorragiques majeurs et les décès. Au total, 5 142 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'EDEV 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'EDEV 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.

Dans une étude post-autorisation, non interventionnelle, menée dans 4 pays chez plus de 40 000 patients sans antécédents de cancer, le rivaroxaban a été prescrit pour le traitement ou la prévention de la TVP et de l'EP. Les taux d'événements pour 100 patients-années pour les événements TEV/thromboemboliques symptomatiques/cliniquement apparents conduisant à une hospitalisation variaient de 0,64 (IC 95 % 0,40 - 0,97) au Royaume-Uni à 2,30 (IC 95 % 2,11 - 2,51) en Allemagne. Les hémorragies conduisant à une hospitalisation sont survenues à des taux d'événements pour 100 patients-années de 0,31 (IC 95 % 0,23 - 0,42) pour les hémorragies intracrâniennes, de 0,89 (IC 95 % 0,67 - 1,17) pour les hémorragies gastro-intestinales, de 0,44 (IC 95 % 0,26 - 0,74) pour les hémorragies urogénitales et de 0,41 (IC 95 % 0,31 - 0,54) pour les autres hémorragies.

Population pédiatrique

Traitement des EDEV et prévention des récurrences sous forme d'EDEV chez les patients pédiatriques

Un total de 727 enfants présentant des EDEV aigus confirmés, parmi lesquels 528 avaient reçu du rivaroxaban, ont été étudiés dans 6 études pédiatriques multicentriques ouvertes. Une administration ajustée selon le poids à des patients âgés de 0 à moins de 18 ans a entraîné une exposition au rivaroxaban similaire à celle observée chez les adultes atteints de TVP traités par du rivaroxaban 20 mg une fois par jour, comme le confirme l'étude de phase III (voir rubrique 5.2).

L'étude clinique de phase III, EINSTEIN Junior, était une étude randomisée, contrôlée par comparateur actif, ouverte et multicentrique, menée auprès de 500 patients pédiatriques (âgés de 0 à

< 18 ans) et présentant des ETEV aigus confirmés. L'étude comptait 276 enfants âgés de 12 à < 18 ans, 101 enfants âgés de 6 à < 12 ans, 69 enfants âgés de 2 à < 6 ans et 54 enfants âgés < 2 ans.

Les types d'ETEV ont été classés comme étant un ETEV lié au cathéter veineux central (ETEV-CVC ; 90/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 37/165 patients dans le groupe comparateur), des thromboses des veines et des sinus cérébraux (TVSC ; 74/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 43/165 patients dans le groupe comparateur) et tout autre événement y compris une TVP et une EP (ETEV-non CVC ; 171/335 patients dans le groupe rivaroxaban, 85/165 patients dans le groupe comparateur). Le type de thrombose le plus fréquemment représenté était un ETEV-non CVC chez les enfants âgés de 12 à < 18 ans (211 enfants, soit 76,4 %), une TVSC chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans et les enfants âgés de 2 à < 6 ans (48 enfants, soit 47,5 %, et 35 enfants, soit 50,7 %, respectivement) et un ETEV-CVC chez les enfants âgés de < 2 ans (37 enfants, soit 68,5 %). Il n'y a pas eu d'enfant de < 6 mois présentant une TVSC dans le groupe rivaroxaban. 22 des patients ayant une TVSC avaient une infection du SNC (13 patients dans le groupe rivaroxaban et 9 patients dans le groupe comparateur).

L'ETEV était provoqué par des facteurs de risque persistants, transitoires ou à la fois persistants et transitoires chez 438 enfants (87,6 %).

Les patients ont reçu un traitement initial par des doses thérapeutiques d'HNF, d'HBPM ou de fondaparinux pendant au moins 5 jours et ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit des doses de rivaroxaban ajustées en fonction du poids corporel, soit un comparateur (héparines, AVK) pendant une période de traitement principale de 3 mois (1 mois pour les enfants âgés de < 2 ans avec ETEV-CVC). Une fois la période de traitement principale terminée, l'examen d'imagerie diagnostique qui avait été réalisé en début d'étude était répété, s'il était cliniquement envisageable. Le traitement à l'étude pouvait être arrêté à ce stade, ou poursuivi à la discrétion de l'investigateur pendant une durée pouvant aller jusqu'à 12 mois au total (jusqu'à 3 mois pour les enfants âgés de < 2 ans avec ETEV-CVC).

Le critère principal d'efficacité était la récurrence sous forme d'ETEV symptomatiques. Le critère principal de tolérance était un critère composite associant saignement majeur et saignement non majeur cliniquement pertinent (SNMCP). Tous les critères d'efficacité et de sécurité ont été confirmés au niveau central par un comité indépendant soumis à l'aveugle quant à l'attribution du traitement. Les résultats d'efficacité et de sécurité sont présentés dans les Tableaux 11 et 12 ci-dessous.

Des récurrences sous la forme d'ETEV sont survenues dans le groupe rivaroxaban chez 4 des 335 patients et, dans le groupe comparateur, chez 5 des 165 patients. Le critère composite réunissant saignement majeur et SNMCP a été rapporté chez 10 des 329 patients traités par le rivaroxaban (3%) et chez 3 des 162 patients traités par le comparateur (1.9%). Un bénéfice clinique net (récurrence sous forme d'ETEV symptomatiques plus événements hémorragiques majeurs) a été rapporté dans le groupe rivaroxaban chez 4 des 335 patients et, dans le groupe comparateur, chez 7 des 165 patients. La normalisation de la charge thrombotique lors d'examens d'imagerie répétés est apparue chez 128 des 335 patients sous rivaroxaban et chez 43 des 165 patients recevant le comparateur. Ces résultats étaient généralement similaires entre les différents groupes d'âges. Dans le groupe rivaroxaban 119 enfants (36.2%) ont présenté un saignement apparu sous traitement contre 45 enfants (27.8%) dans le groupe comparateur.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité à la fin de la période de traitement principale

Événement	Rivaroxaban N=335*	Comparateur N=165*
Récurrence sous forme d'ETEV (critère principal d'efficacité)	4 (1,2%, 95% IC 0,4% - 3,0%)	5 (3,0%, 95% IC 1,2% - 6,6%)
Composite : récurrences sous forme d'ETEV symptomatique + détérioration asymptomatique lors d'examens d'imagerie répétés	5 (1,5%, 95% IC 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%, 95% IC 1,6% - 7,6%)
Composite : récurrences sous forme d'ETEV symptomatique + détérioration asymptomatique + aucun changement lors d'examens d'imagerie répétés	21 (6,3%, 95% IC 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, 95% IC 7,3% - 17,4%)
Normalisation lors d'examens d'imagerie répétés	128 (38,2%, 95% IC 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, 95% IC 19,8% - 33,0%)

Composite : récidives sous forme d'ETEV symptomatique + saignement majeur (bénéfice clinique net)	4 (1,2%, 95% IC 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% IC 2,0% - 8,4%)
Embolie pulmonaire fatale ou non fatale	1 (0,3%, 95% IC 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, 95% IC 0,0% - 3,1%)

*FAS= ensemble complet d'analyse (Full Analysis Set), tous les enfants qui ont été randomisés

Tableau 12 : Résultats de sécurité à la fin de la période de traitement principale

	Rivaroxaban N=329*	Comparateur N=162*
Composite : saignement majeur + SNMCP (critère principal de tolérance)	10 (3,0%, 95% IC 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% IC 0,5% - 5,3%)
Saignement majeur	0 (0,0%, 95% IC 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% IC 0,2% - 4,3%)
Tout saignement apparu pendant le traitement	119 (36,2%)	45 (27,8%)

* SAF= ensemble d'analyse de sécurité (Safety Analysis Set), tous les enfants qui ont été randomisés et ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude

Le profil d'efficacité et de sécurité du rivaroxaban était largement similaire entre la population pédiatrique avec ETEV et la population adulte avec TVP/EP, néanmoins, la proportion de sujets présentant un saignement était plus élevée dans la population pédiatrique avec ETEV comparé à la population adulte avec TVP/EP.

Patients à haut risque d'événements thromboemboliques présentant un syndrome des antiphospholipides positif aux trois tests

Dans le cadre d'une étude sponsorisée, menée par un investigateur indépendant, multicentrique, randomisée en ouvert avec adjudication en aveugle des critères d'évaluation, le rivaroxaban a été comparé à la warfarine chez des patients présentant des antécédents de thrombose auxquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides et présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques (patients triple-positifs à l'ensemble des 3 tests antiphospholipides: anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I). L'essai a été arrêté prématurément après la participation de 120 patients en raison d'un nombre excessif d'événements thromboemboliques survenus 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 avec une clairance de la créatinine (CICr) < 50 mL/min] et 61, de la warfarine (INR 2.0- 3.0). Des événements thromboemboliques sont survenus chez 12 % des patients randomisés sous rivaroxaban (4 accidents ischémiques cérébraux et 3 infarctus du myocarde). Aucun événement n'a été signalé chez les patients randomisés sous warfarine. 4 patients (7 %) du groupe rivaroxaban et 2 patients (3 %) du groupe warfarine ont présenté des saignements majeurs.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les informations suivantes sont basées sur les données recueillies auprès des adultes.

Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 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 au cours ou en dehors des 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.

En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66%. Lorsque les comprimés de 20 mg de rivaroxaban ont été pris avec des aliments, des augmentations de 39% de l'ASC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. Les comprimés de rivaroxaban 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 4.2).

Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg environ par jour en cas de prise à jeun. Pris avec des aliments, les comprimés de rivaroxaban

10 mg, 15 mg et 20 mg ont présenté des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose. 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.

La variabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban est modérée, avec une variabilité interindividuelle (CV%) comprise entre 30% et 40%.

L'absorption du rivaroxaban dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le 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 et 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 probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.

Population pédiatrique

Les enfants ont reçu le comprimé de rivaroxaban ou la suspension buvable pendant ou peu de temps après leur repas ou leur alimentation, avec une quantité de liquide type afin de veiller à la bonne administration du médicament chez les enfants. Comme chez les adultes, le rivaroxaban est rapidement absorbé après administration orale sous forme de comprimé ou de granulés pour suspension buvable chez les enfants. Aucune différence n'a été observée dans la vitesse d'absorption ou dans l'importance de l'absorption entre le comprimé et les granulés pour suspension buvable. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse à des enfants n'est disponible si bien qu'on ignore quelle est la biodisponibilité absolue du rivaroxaban 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.

Les comprimés de rivaroxaban 15 mg doivent être pris au cours de l'alimentation ou d'un repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez les adultes 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.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible quant au taux de liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques chez les enfants. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse de rivaroxaban à des enfants n'est disponible. Le V_{eq} estimé via un modèle de population PK chez les enfants (fourchette d'âges comprise entre 0 et < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrit au moyen d'une fonction allométrique, avec une moyenne de 113 L pour un sujet ayant un poids corporel de 82,8 kg.

Biotransformation et élimination

Chez les adultes, 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.

La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des 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 (breast cancer resistance protein, 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 intra-veineuse 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.

Population pédiatrique

Aucune donnée spécifique aux enfants n'est disponible concernant le métabolisme. Aucune donnée PK après une administration intraveineuse de rivaroxaban à des enfants n'est disponible. La CL estimée via un modèle de population PK chez les enfants (fourchette d'âges comprise entre 0 et < 18 ans) après administration orale de rivaroxaban dépend du poids corporel et peut être décrite au moyen d'une fonction allométrique, avec une moyenne de 8 L/h pour un sujet ayant un poids corporel de 82,8 kg. Les valeurs moyennes géométriques concernant les demi-vies ($t_{1/2}$) du devenir du médicament estimées via un modèle de population PK diminuent au fur et à mesure que l'âge diminue et sont comprises entre 4,2 h chez les adolescents et 3 h environ chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, pour chuter à 1,9 et 1,6 h chez les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans et moins de 6 mois, respectivement.

Populations particulières

Sexe

Chez les adultes, aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les hommes et les femmes quant aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences significatives dans l'exposition au rivaroxaban entre les enfants de sexe masculin et les enfants de sexe féminin.

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.

Différentes catégories de poids

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

Chez les enfants, le rivaroxaban est administré en fonction du poids corporel. Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence d'influence pertinente d'un poids trop faible ou d'une obésité sur l'exposition au rivaroxaban chez les enfants.

Différences inter-ethniques

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

Une analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différences inter-ethniques pertinentes sur l'exposition au rivaroxaban chez les enfants japonais, chinois ou asiatiques en dehors du Japon ou de la Chine par rapport à la population pédiatrique respective globale.

Insuffisance hépatique

Chez les patients cirrhotiques adultes 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 d'un facteur 2,6 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.

Le rivaroxaban 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 classe B ou C (voir rubrique 4.3).

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Chez les adultes, 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 (CICr). En cas d'insuffisance rénale légère (CICr de 50 à 80 ml/min), modérée (CICr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (CICr 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. En cas d'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, multiplié 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. Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 4.4).

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²).

Données pharmacocinétiques chez les patients

Chez les patients ayant reçu du rivaroxaban pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP) à la dose de 20 mg une fois par jour, 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) était respectivement de 215 mcg/l (22 - 535) et 32 mcg/l (6 - 239).

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 (intervalle de 90 %) aux intervalles entre les différents moments de prélèvement et représentant approximativement les concentrations maximales et minimales au cours des intervalles posologiques, sont résumés au Tableau 13.

Tableau 13 : 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

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

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).

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 généralement une meilleure description des données. La pente varie considérablement en fonction des thromboplastines utilisées. Par exemple, lorsque le réactif Néoplastine est utilisé, le 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 en Phase II et III sont cohérents avec les données établies chez les sujets sains.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans l'indication de prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés au cours des études de toxicité en administration répétée 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 le rat, 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 (complications hémorragiques, par ex.). Une toxicité embryo-foetale (fausse-couche post-implantatoire, retard/progression de l'ossification, tâches hépatiques multiples de couleur claire) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des taux plasmatiques cliniquement pertinents. Lors de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour la mère.

Le rivaroxaban a été testé chez des rats juvéniles pendant une durée de traitement allant jusqu'à 3 mois et commençant au jour 4 après la naissance montrant une augmentation, non dose dépendante, d'hémorragies péri-insulaire. Aucun signe de toxicité spécifique à un organe cible n'a été observé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, Lactose monohydraté, Croscarmellose sodique, Hypromellose, Laurylsulfate de sodium, Stéarate de magnésium, Dioxyde de titane (E171), Oxyde de fer rouge (E172), Macrogol 3350

Excipient(s) à effets notoires :

Exalto-15

Laurylsulfate de sodium 0,75 mg
Croscarmellose sodique 2,25 mg
Equivalent à 0,0113 m Eq (environ 0,26 mg)
Lactose (monohydraté) 16,32 mg
Equivalent à 15,505 mg Lactose

Exalto-20

Laurylsulfate de sodium 1 mg
Croscarmellose sodique 3 mg
Equivalent à 0,0152 m Eq (environ 0,35 mg)
Lactose (monohydraté) 21,76 mg
Equivalent à 20,673 mg Lactose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois

Comprimés écrasés

Les comprimés de rivaroxaban écrasés sont stables dans l'eau et la compote de pomme pendant un maximum de 4 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C dans un endroit sec à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Exalto-15

Boîtes contenant 30 comprimés pelliculés sous blister PVC//Aluminium.

Exalto-20

Boîtes contenant 30 comprimés pelliculés sous blister PVC//Aluminium.

Conditions de prescription et de délivrance

Uniquement sur ordonnance - Liste I.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Ecrasement de comprimés

Les comprimés de rivaroxaban peuvent être écrasés et mis en suspension dans 50 mL d'eau, puis être administrés au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde de gastrostomie après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. La sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Puisque l'absorption du rivaroxaban dépend du site de libération du médicament, il convient d'éviter l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac, car cela peut entraîner une absorption réduite et, de ce fait, une exposition réduite au médicament. Après l'administration du comprimé écrasé de rivaroxaban à 15 mg ou à 20 mg, la dose doit être immédiatement suivie d'une alimentation entérale.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ/LABORATOIRE FABRICANT

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Expha Ltd., Zeinenweg 4, 8405 Winterthur
Suisse

Laboratoire fabricant

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
Marathonos Ave. 95, Pikermi Attiki, 19009
Grèce

8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2024

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Exalto[®]-15, film-coated tablets

Exalto[®]-20, film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Qualitative :

Rivaroxaban

Quantitative :

Exalto-15

Each unit tablet contains:

Excipient(s) of significant effect:

Sodium laurilsulfate 0.75 mg

Croscarmellose sodium 2.25 mg

Equivalent to 0.0113 m Eq of sodium (approximately 0.26 mg)

Lactose (as monohydrate) 16.32 mg

Equivalent to 15.505 mg Lactose

Exalto-20

Each unit tablet contains:

Excipient(s) of significant effect:

Sodium laurilsulfate 1 mg

Croscarmellose sodium 3 mg

Equivalent to 0.0152 m Eq of sodium (approximately 0.35 mg)

Lactose (as monohydrate) 21.76 mg

Equivalent to 20.673 mg Lactose

For a full list of excipients, see Section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Exalto-15

Film-coated tablet

Red, round, biconvex film-coated tablet, engraved with "15" on one side, plain on the other with a diameter of 6.1 mm approximately.

Exalto-20

Film-coated tablet

Brown-red, round, biconvex film-coated tablet, engraved with "20" on one side, plain on the other with a diameter of 6.1 mm approximately.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Adults

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors, such as congestive heart failure, hypertension, age \geq 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischaemic attack.

Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults. (See section 4.4 for haemodynamically unstable PE patients.)

Paediatric population

Treatment of venous thromboembolism (VTE) and prevention of VTE recurrence in children and adolescents aged less than 18 years and weighing from 30 kg to 50 kg after at least 5 days of initial parenteral anticoagulation treatment.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Prevention of stroke and systemic embolism in adults

The recommended dose is 20 mg once daily, which is also the recommended maximum dose.

Therapy with Exalto should be continued long term provided the benefit of prevention of stroke and systemic embolism outweighs the risk of bleeding (see section 4.4).

If a dose is missed the patient should take Exalto immediately and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE in adults

The recommended dose for the initial treatment of acute DVT or PE is 15 mg twice daily for the first three weeks followed by 20 mg once daily for the continued treatment and prevention of recurrent DVT and PE.

Short duration of therapy (at least 3 months) should be considered in patients with DVT or PE provoked by major transient risk factors (i.e. recent major surgery or trauma). Longer duration of therapy should be considered in patients with provoked DVT or PE not related to major transient risk factors, unprovoked DVT or PE, or a history of recurrent DVT or PE.

When extended prevention of recurrent DVT and PE is indicated (following completion of at least 6 months therapy for DVT or PE), the recommended dose is 10 mg (half of a 20 mg tablet) once daily. In patients in whom the risk of recurrent DVT or PE is considered high, such as those with complicated comorbidities, or who have developed recurrent DVT or PE on extended prevention with rivaroxaban 10 mg (half of a 20 mg tablet) once daily, a dose of Exalto-20 once daily should be considered.

The duration of therapy and dose selection should be individualised after careful assessment of the treatment benefit against the risk for bleeding (see section 4.4).

	Time period	Dosing schedule	Total daily dose
Treatment and prevention of recurrent DVT and PE	Day 1 – 21	15 mg twice daily	30 mg
	Day 22 onwards	20 mg once daily	20 mg
Prevention of recurrent DVT and PE	Following completion of at least 6 months therapy for DVT or PE	10 mg (half of a 20 mg tablet) once daily or 20 mg once daily	10 mg (half of a 20 mg tablet) or 20 mg

If a dose is missed during the 15 mg twice daily treatment phase (day 1 – 21), the patient should take Exalto immediately to ensure intake of 30 mg Exalto per day. In this case two 15 mg tablets may be taken at once. The patient should continue with the regular 15 mg twice daily intake as recommended on the following day.

If a dose is missed during the once daily treatment phase, the patient should take Exalto immediately, and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.

Treatment of VTE and prevention of VTE recurrence in children and adolescents

Exalto treatment in children and adolescents aged less than 18 years should be initiated following at least 5 days of initial parenteral anticoagulation treatment (see section 5.1).

The dose for children and adolescent is calculated based on body weight.

- Body weight from 30 to 50 kg:

- a once daily dose of 15 mg rivaroxaban is recommended. This is the maximum daily dose.
- Body weight of 50 kg or more:
 - a once daily dose of 20 mg rivaroxaban is recommended. This is the maximum daily dose.

The weight of a child should be monitored and the dose reviewed regularly. This is to ensure a therapeutic dose is maintained. Dose adjustments should be made based on changes in body weight only.

Treatment should be continued for at least 3 months in children and adolescents. Treatment can be extended up to 12 months when clinically necessary. There is no data available in children to support a dose reduction after 6 months treatment. The benefit-risk of continued therapy after 3 months should be assessed on an individual basis taking into account the risk for recurrent thrombosis versus the potential bleeding risk.

If a dose is missed, the missed dose should be taken as soon as possible after it is noticed, but only on the same day. If this is not possible, the patient should skip the dose and continue with the next dose as prescribed. The patient should not take two doses to make up for a missed dose.

Converting from Vitamin K Antagonists (VKA) to Exalto

- Prevention of stroke and systemic embolism:
 - VKA treatment should be stopped and Exalto therapy should be initiated when the International Normalised Ratio (INR) is ≤ 3.0 .
- Treatment of DVT, PE and prevention of recurrence in adults and treatment of VTE and prevention of recurrence in paediatric patients:
 - VKA treatment should be stopped and Exalto therapy should be initiated once the INR is ≤ 2.5 .

When converting patients from VKAs to Exalto, INR values will be falsely elevated after the intake of Exalto. The INR is not valid to measure the anticoagulant activity of Exalto, and therefore should not be used (see section 4.5).

Converting from Exalto to Vitamin K antagonists (VKA)

There is a potential for inadequate anticoagulation during the transition from Exalto to VKA. Continuous adequate anticoagulation should be ensured during any transition to an alternate anticoagulant. It should be noted that Exalto can contribute to an elevated INR.

In patients converting from Exalto to VKA, VKA should be given concurrently until the INR is ≥ 2.0 . For the first two days of the conversion period, standard initial dosing of VKA should be used followed by VKA dosing, as guided by INR testing. While patients are on both Exalto and VKA the INR should not be tested earlier than 24 hours after the previous dose but prior to the next dose of Exalto. Once Exalto is discontinued INR testing may be done reliably at least 24 hours after the last dose (see sections 4.5 and 5.2).

Paediatric patients:

Children who convert from Exalto to VKA need to continue Exalto for 48 hours after the first dose of VKA. After 2 days of co-administration an INR should be obtained prior to the next scheduled dose of Exalto. Co-administration of Exalto and VKA is advised to continue until the INR is ≥ 2.0 . Once Exalto is discontinued INR testing may be done reliably 24 hours after the last dose (see above and section 4.5).

Converting from parenteral anticoagulants to Exalto

For adult and paediatric patients currently receiving a parenteral anticoagulant, discontinue the parenteral anticoagulant and start Exalto 0 to 2 hours before the time that the next scheduled administration of the parenteral medicinal product (e.g. low molecular weight heparins) would be due or at the time of discontinuation of a continuously administered parenteral medicinal product (e.g. intravenous unfractionated heparin).

Converting from Exalto to parenteral anticoagulants

Discontinue Exalto and give the first dose of parenteral anticoagulant at the time the next Exalto dose would be taken.

Special populations

Renal impairment

Adults:

Limited clinical data for patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15 – 29 ml/min) indicate that rivaroxaban plasma concentrations are significantly increased. Therefore, Exalto is to be used with caution in these patients. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections 4.4 and 5.2).

In patients with moderate (creatinine clearance 30 – 49 ml/min) or severe (creatinine clearance 15-29 ml/min) renal impairment the following dose recommendations apply:

- For the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, the recommended dose is 15 mg once daily (see section 5.2).
- For the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE: patients should be treated with 15 mg twice daily for the first 3 weeks. Thereafter, when the recommended dose is 20 mg once daily, a reduction of the dose from 20 mg once daily to 15 mg once daily should be considered if the patient's assessed risk for bleeding outweighs the risk for recurrent DVT and PE. The recommendation for the use of 15 mg is based on PK modelling and has not been studied in this clinical setting (see sections 4.4, 5.1 and 5.2). When the recommended dose is 10 mg (half of a 20 mg tablet) once daily, no dose adjustment from the recommended dose is necessary.

No dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 – 80 ml/min) (see section 5.2).

Paediatric population:

- Children and adolescents with mild renal impairment (glomerular filtration rate 50 – 80 mL/min/1.73 m²): no dose adjustment is required, based on data in adults and limited data in paediatric patients (see section 5.2).
- Children and adolescents with moderate or severe renal impairment (glomerular filtration rate < 50 mL/min/1.73 m²): Exalto is not recommended as no clinical data is available (see section 4.4).

Hepatic impairment

Exalto is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see sections 4.3 and 5.2). No clinical data is available in children with hepatic impairment.

Elderly population

No dose adjustment (see section 5.2).

Body weight

No dose adjustment for adults (see section 5.2).

For paediatric patients the dose is determined based on body weight.

Gender

No dose adjustment (see section 5.2).

Patients undergoing cardioversion

Exalto can be initiated or continued in patients who may require cardioversion. For transesophageal echocardiogram (TEE) guided cardioversion in patients not previously treated with anticoagulants, Exalto treatment should be started at least 4 hours before cardioversion to ensure adequate anticoagulation (see sections 5.1 and 5.2). For all patients, confirmation should be sought prior to cardioversion that the patient has taken Exalto as prescribed. Decisions on initiation and duration of treatment should take established guideline recommendations for anticoagulant treatment in patients undergoing cardioversion into account.

Patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI (percutaneous coronary intervention) with stent placement

There is limited experience of a reduced dose of 15 mg rivaroxaban once daily (or 10 mg [half of a 20 mg tablet] rivaroxaban once daily for patients with moderate renal impairment [creatinine clearance 30 - 49 ml/min]) in addition to a P2Y₁₂ inhibitor for a maximum of 12 months in patients with non-valvular atrial fibrillation who require oral anticoagulation and undergo PCI with stent placement (see sections 4.4 and 5.1).

Paediatric population

The safety and efficacy of Exalto in children aged 0 to < 18 years have not been established in the indication prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. No data are available. Therefore, it is not recommended for use in children below 18 years of age in indications other than the treatment of VTE and prevention of VTE recurrence.

Method of administration

Adults

Exalto is for oral use.

The tablets are to be taken with food (see section 5.2).

Crushing of tablets

For patients who are unable to swallow whole tablets, Exalto tablet may be crushed and mixed with water or apple puree immediately prior to use and administered orally. After the administration of crushed Exalto 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should be immediately followed by food. The crushed tablet may also be given through gastric tubes (see sections 5.2 and 6.6).

Children and adolescents weighing 30 kg to 50 kg

Exalto is for oral use.

The patient should be advised to swallow the tablet with liquid. It should also be taken with food (see section 5.2). The tablets should be taken approximately 24 hours apart.

In case the patient immediately spits up the dose or vomits within 30 minutes after receiving the dose, a new dose should be given. However, if the patient vomits more than 30 minutes after the dose, the dose should not be re-administered and the next dose should be taken as scheduled.

The tablet must not be split in an attempt to provide a fraction of a tablet dose.

Crushing of tablets

For patients who are unable to swallow whole tablets, when doses of 15 mg or 20 mg rivaroxaban are prescribed, these could be provided by crushing the 15 mg or 20 mg tablet and mixing it with water or apple puree immediately prior to use and administering orally.

The crushed tablet may be given through a nasogastric or gastric feeding tube (see sections 5.2 and 6.6).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active clinically significant bleeding.

Lesion or condition, if considered to be a significant risk for major bleeding. This may include current or recent gastrointestinal ulceration, presence of malignant neoplasms at high risk of bleeding, recent brain or spinal injury, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, recent intracranial haemorrhage, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities.

Concomitant treatment with any other anticoagulants, e.g. unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (enoxaparin, dalteparin, etc.), heparin derivatives (fondaparinux, etc.), oral anticoagulants (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, etc.) except under specific circumstances of switching anticoagulant therapy (see section 4.2) or when UFH is given at doses necessary to maintain an open central venous or arterial catheter (see section 4.5).

Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 5.2).

Pregnancy and breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Clinical surveillance in line with anticoagulation practice is recommended throughout the treatment period.

Haemorrhagic risk

As with other anticoagulants, patients taking Exalto are to be carefully observed for signs of bleeding. It is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of haemorrhage. Exalto administration should be discontinued if severe haemorrhage occurs (see section 4.9).

In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary including abnormal vaginal or increased menstrual bleeding) and anaemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding and quantify the clinical relevance of overt bleeding, as judged to be appropriate.

Several sub-groups of patients, as detailed below, are at increased risk of bleeding. These patients are to be carefully monitored for signs and symptoms of bleeding complications and anaemia after initiation of treatment (see section 4.8).

Any unexplained fall in haemoglobin or blood pressure should lead to a search for a bleeding site.

Although treatment with rivaroxaban does not require routine monitoring of exposure, rivaroxaban levels measured with a calibrated quantitative anti-factor Xa assay may be useful in exceptional situations where knowledge of rivaroxaban exposure may help to inform clinical decisions, e.g. overdose and emergency surgery (see sections 5.1 and 5.2).

Paediatric population

There is limited data in children with cerebral vein and sinus thrombosis who have a CNS infection (see section 5.1). The risk of bleeding should be carefully evaluated before and during therapy with rivaroxaban.

Renal impairment

In adult patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) rivaroxaban plasma levels may be significantly increased (1.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk. Exalto is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min (see sections 4.2 and 5.2).

Exalto should be used with caution in patients with renal impairment concomitantly receiving other medicinal products which increase rivaroxaban plasma concentrations (see section 4.5).

Exalto is not recommended in children and adolescents with moderate or severe renal impairment (glomerular filtration rate < 50 mL/min/1.73 m²), as no clinical data is available.

Interaction with other medicinal products

The use of Exalto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics (such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir). These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp and therefore may increase rivaroxaban plasma concentrations to a clinically relevant degree (2.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk.

No clinical data is available in children receiving concomitant systemic treatment with strong inhibitors of both CYP 3A4 and P-gp (see section 4.5).

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with medicinal products affecting haemostasis such as non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs), acetylsalicylic acid and platelet aggregation inhibitors or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). For patients at risk of ulcerative gastrointestinal disease an appropriate prophylactic treatment may be considered (see section 4.5).

Other haemorrhagic risk factors

As with other antithrombotics, rivaroxaban is not recommended in patients with an increased bleeding risk such as:

- congenital or acquired bleeding disorders
- uncontrolled severe arterial hypertension
- other gastrointestinal disease without active ulceration that can potentially lead to bleeding complications (e.g. inflammatory bowel disease, oesophagitis, gastritis and gastroesophageal reflux disease)
- vascular retinopathy
- bronchiectasis or history of pulmonary bleeding

Patients with cancer

Patients with malignant disease may simultaneously be at higher risk of bleeding and thrombosis. The individual benefit of antithrombotic treatment should be weighed against risk for bleeding in patients with active cancer dependent on tumour location, antineoplastic therapy and stage of disease. Tumours located in the gastrointestinal or genitourinary tract have been associated with an increased risk of bleeding during rivaroxaban therapy. In patients with malignant neoplasms at high risk of bleeding, the use of rivaroxaban is contraindicated (see section 4.3).

Patients with prosthetic valves

Rivaroxaban should not be used for thromboprophylaxis in patients having recently undergone transcatheter aortic valve replacement (TAVR). Safety and efficacy of rivaroxaban have not been studied in patients with prosthetic heart valves; therefore, there are no data to support that rivaroxaban provides adequate anticoagulation in this patient population. Treatment with Exalto is not recommended for these patients.

Patients with antiphospholipid syndrome

Direct acting Oral Anticoagulants (DOACs) including rivaroxaban are not recommended for patients with a history of thrombosis who are diagnosed with antiphospholipid syndrome. In particular for patients that are triple positive (for lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies), treatment with DOACs could be associated with increased rates of recurrent thrombotic events compared with vitamin K antagonist therapy.

Patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement

Clinical data are available from an interventional study with the primary objective to assess safety in patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement. Data on efficacy in this population are limited (see sections 4.2 and 5.1). No data are available for such patients with a history of stroke/ transient ischaemic attack (TIA).

Haemodynamically unstable PE patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy

Exalto is not recommended as an alternative to unfractionated heparin in patients with pulmonary embolism who are haemodynamically unstable or may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy since the safety and efficacy of rivaroxaban have not been established in these clinical situations.

Spinal/epidural anaesthesia or puncture

When neuraxial anaesthesia (spinal/epidural anaesthesia) or spinal/epidural puncture is employed, patients treated with antithrombotic agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal haematoma which can result in long-term or permanent paralysis. The risk of these events may be increased by the post-operative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of medicinal products affecting haemostasis. The risk may also be increased by traumatic or repeated epidural or spinal puncture. Patients are to be frequently monitored for signs and symptoms of neurological impairment (e.g. numbness or weakness of the legs, bowel or bladder dysfunction). If neurological compromise is noted, urgent diagnosis and treatment is necessary. Prior to neuraxial intervention the physician should consider the potential benefit versus the risk in anticoagulated patients or in patients to be anticoagulated for thromboprophylaxis. There is no clinical experience with the use of 15 mg and 20 mg rivaroxaban in these situations.

To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of rivaroxaban and neuraxial (epidural/spinal) anaesthesia or spinal puncture, consider the pharmacokinetic profile of rivaroxaban. Placement or removal of an epidural catheter or lumbar puncture is best performed when the anticoagulant effect of rivaroxaban is estimated to be low. However, the exact timing to reach a sufficiently low anticoagulant effect in each patient is not known and should be weighed against the urgency of a diagnostic procedure.

For the removal of an epidural catheter and based on the general PK characteristics at least 2x half-life, i.e. at least 18 hours in young adult patients and 26 hours in elderly patients should elapse after the last administration of rivaroxaban (see section 5.2). Following removal of the catheter, at least 6 hours should elapse before the next rivaroxaban dose is administered.

If traumatic puncture occurs the administration of rivaroxaban is to be delayed for 24 hours.

No data is available on the timing of the placement or removal of neuraxial catheter in children while on Exalto. In such cases, discontinue rivaroxaban and consider a short acting parenteral anticoagulant.

Dosing recommendations before and after invasive procedures and surgical intervention

If an invasive procedure or surgical intervention is required, Exalto-15 and Exalto-20 should be stopped at least 24 hours before the intervention, if possible and based on the clinical judgement of the physician.

If the procedure cannot be delayed the increased risk of bleeding should be assessed against the urgency of the intervention.

Exalto should be restarted as soon as possible after the invasive procedure or surgical intervention provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established as determined by the treating physician (see section 5.2).

Elderly population

Increasing age may increase haemorrhagic risk (see section 5.2).

Dermatological reactions

Serious skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and DRESS syndrome, have been reported during post-marketing surveillance in association with the use of rivaroxaban (see section 4.8). Patients appear to be at highest risk for these reactions early in the course of therapy: the onset of the reaction occurring in the majority of cases within the first weeks of treatment. Rivaroxaban should be discontinued at the first appearance of a severe skin rash (e.g. spreading, intense and/or blistering), or any other sign of hypersensitivity in conjunction with mucosal lesions.

Information about excipients

Exalto contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dosage unit, that is to say essentially “sodium-free”.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The extent of interactions in the paediatric population is not known. The below mentioned interaction data was obtained in adults and the warnings in section 4.4 should be taken into account for the paediatric population.

CYP3A4 and P-gp inhibitors

Co-administration of rivaroxaban with ketoconazole (400 mg once a day) or ritonavir (600 mg twice a day) led to a 2.6 fold / 2.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.7 fold / 1.6 fold increase in mean rivaroxaban C_{max} , with significant increases in pharmacodynamic effects which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of Exalto is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors. These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (see section 4.4).

Active substances strongly inhibiting only one of the rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent.

Clarithromycin (500 mg twice a day), for instance, considered as a strong CYP3A4 inhibitor and moderate P-gp inhibitor, led to a 1.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.4 fold increase in C_{max} . The interaction with clarithromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

Erythromycin (500 mg three times a day), which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3 fold increase in mean rivaroxaban AUC and C_{max} . The interaction with erythromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.

In subjects with mild renal impairment erythromycin (500 mg three times a day) led to a 1.8 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. In subjects with moderate renal impairment, erythromycin led to a 2.0 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. The effect of erythromycin is additive to that of renal impairment (see section 4.4).

Fluconazole (400 mg once daily), considered as a moderate CYP3A4 inhibitor, led to a 1.4 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.3 fold increase in mean C_{max} . The interaction with

fluconazole is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients. (For patients with renal impairment: see section 4.4).

Given the limited clinical data available with dronedarone, co-administration with rivaroxaban should be avoided.

Anticoagulants

After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with rivaroxaban (10 mg single dose) an additive effect on anti-factor Xa activity was observed without any additional effects on clotting tests (PT, aPTT). Enoxaparin did not affect the pharmacokinetics of rivaroxaban.

Due to the increased bleeding risk care is to be taken if patients are treated concomitantly with any other anticoagulants (see sections 4.3 and 4.4).

NSAIDs/platelet aggregation inhibitors

No clinically relevant prolongation of bleeding time was observed after concomitant administration of rivaroxaban (15 mg) and 500 mg naproxen. Nevertheless, there may be individuals with a more pronounced pharmacodynamic response.

No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with 500 mg acetylsalicylic acid.

Clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg maintenance dose) did not show a pharmacokinetic interaction with rivaroxaban (15 mg) but a relevant increase in bleeding time was observed in a subset of patients which was not correlated to platelet aggregation, P-selectin or GPIIb/IIIa receptor levels.

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with NSAIDs (including acetylsalicylic acid) and platelet aggregation inhibitors because these medicinal products typically increase the bleeding risk (see section 4.4).

SSRIs/SNRIs

As with other anticoagulants the possibility may exist that patients are at increased risk of bleeding in case of concomitant use with SSRIs or SNRIs due to their reported effect on platelets. When concomitantly used in the rivaroxaban clinical programme, numerically higher rates of major or non-major clinically relevant bleeding were observed in all treatment groups.

Warfarin

Converting patients from the vitamin K antagonist warfarin (INR 2.0 to 3.0) to rivaroxaban (20 mg) or from rivaroxaban (20 mg) to warfarin (INR 2.0 to 3.0) increased prothrombin time/INR (Neoplastin) more than additively (individual INR values up to 12 may be observed), whereas effects on aPTT, inhibition of factor Xa activity and endogenous thrombin potential were additive.

If it is desired to test the pharmacodynamic effects of rivaroxaban during the conversion period, anti-factor Xa activity, PiCT, and Heptest can be used as these tests were not affected by warfarin. On the fourth day after the last dose of warfarin, all tests (including PT, aPTT, inhibition of factor Xa activity and ETP) reflected only the effect of rivaroxaban.

If it is desired to test the pharmacodynamic effects of warfarin during the conversion period, INR measurement can be used at the C_{trough} of rivaroxaban (24 hours after the previous intake of rivaroxaban) as this test is minimally affected by rivaroxaban at this time point.

No pharmacokinetic interaction was observed between warfarin and rivaroxaban.

CYP3A4 inducers

Co-administration of rivaroxaban with the strong CYP3A4 inducer rifampicin led to an approximate 50% decrease in mean rivaroxaban AUC, with parallel decreases in its pharmacodynamic effects. The concomitant use of rivaroxaban with other strong CYP3A4 inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) may also lead to reduced rivaroxaban plasma concentrations. Therefore, concomitant administration of strong CYP3A4 inducers should be avoided unless the patient is closely observed for signs and symptoms of thrombosis.

Other concomitant therapies

No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with midazolam (substrate of CYP3A4), digoxin (substrate of P-gp), atorvastatin (substrate of CYP3A4 and P-gp) or omeprazole (proton pump inhibitor). Rivaroxaban neither inhibits nor induces any major CYP isoforms like CYP3A4.

Laboratory parameters

Clotting parameters (e.g. PT, aPTT, HepTest) are affected as expected by the mode of action of rivaroxaban (see section 5.1).

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

Safety and efficacy of rivaroxaban have not been established in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Due to the potential reproductive toxicity, the intrinsic risk of bleeding and the evidence that rivaroxaban passes the placenta, Exalto is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).

Women of child-bearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with rivaroxaban.

Breastfeeding

Safety and efficacy of rivaroxaban have not been established in breast-feeding women. Data from animals indicate that rivaroxaban is secreted into milk. Therefore Exalto is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3). A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from therapy.

Fertility

No specific studies with rivaroxaban in humans have been conducted to evaluate effects on fertility. In a study on male and female fertility in rats no effects were seen (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Exalto has minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions like syncope (frequency: uncommon) and dizziness (frequency: common) have been reported (see section 4.8). Patients experiencing these adverse reactions should not drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of rivaroxaban has been evaluated in thirteen pivotal phase III studies (see Table 1).

Overall, 69,608 adult patients in nineteen phase III studies and 488 paediatric patients in two phase II and two phase III studies were exposed to rivaroxaban.

Table 1: Number of patients studied, total daily dose and maximum treatment duration in adult and paediatric phase III studies

Indication	Number of patients*	Total daily dose	Maximum treatment duration
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6,097	10 mg	39 days
Prevention of VTE in medically ill patients	3,997	10 mg	39 days
Treatment of deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE) and prevention of recurrence	6,790	Day 1 - 21: 30 mg Day 22 and onwards: 20 mg After at least 6 months: 10 mg or 20 mg	21 months
Treatment of VTE and prevention of VTE recurrence in term neonates and children aged less than 18 years following initiation of standard anticoagulation treatment	329	Body weight-adjusted dose to achieve a similar exposure as that observed in adults treated for DVT with 20 mg	12 months

		rivaroxaban once daily	
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	7,750	20 mg	41 months
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	10,225	5 mg or 10 mg respectively, co-administered with either ASA or ASA plus clopidogrel or ticlopidine	31 months
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	18,244	5 mg co-administered with ASA or 10 mg alone	47 months
	3,256 **	5 mg co-administered with ASA	42 months

* Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban

** From the VOYAGER PAD study

The most commonly reported adverse reactions in patients receiving rivaroxaban were bleedings (see section 4.4. and 'Description of selected adverse reactions' below) (Table 2). The most commonly reported bleedings were epistaxis (4.5 %) and gastrointestinal tract haemorrhage (3.8 %).

Table 2: Bleeding* and anaemia events rates in patients exposed to rivaroxaban across the completed adult and paediatric phase III studies

Indication	Any bleeding	Anaemia
Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery	6.8% of patients	5.9% of patients
Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients	12.6% of patients	2.1% of patients
Treatment of DVT, PE and prevention of recurrence	23% of patients	1.6% of patients
Treatment of VTE and prevention of VTE recurrence in term neonates and children aged less than 18 years following initiation of standard anticoagulation treatment	39.5% of patients	4.6% of patients
Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation	28 per 100 patient years	2.5 per 100 patient years
Prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS	22 per 100 patient years	1.4 per 100 patient years
Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD	6.7 per 100 patient years	0.15 per 100 patient years**
	8.38 per 100 patient years #	0.74 per 100 patient years*** #

* For all rivaroxaban studies all bleeding events are collected, reported and adjudicated.

** In the COMPASS study, there is a low anaemia incidence as a selective approach to adverse event collection was applied

*** A selective approach to adverse event collection was applied

From the VOYAGER PAD study

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of adverse reactions reported with rivaroxaban in adult and paediatric patients are summarised in Table 3 below by system organ class (in MedDRA) and by frequency.

Frequencies are defined as:
very common ($\geq 1/10$)

common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)very rare ($< 1/10,000$)

not known (cannot be estimated from the available data)

Table 3: All adverse reactions reported in adult patients in phase III clinical studies or through post-marketing use* and in two phase II and two phase III studies in paediatric patients

Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocytosis (incl. platelet count increased) ^A , thrombocytopenia			
Immune system disorders				
	Allergic reaction, dermatitis allergic, angioedema and allergic oedema		Anaphylactic reactions including anaphylactic shock	
Nervous system disorders				
Dizziness, headache	Cerebral and intracranial haemorrhage, syncope			
Eye disorders				
Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)				
Cardiac disorders				
	Trachycardia			
Vascular disorders				
Hypotension, haematoma				
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Epistaxis, haemoptysis			Eosinophilic pneumonia	
Gastrointestinal disorders				
Gingival bleeding, gastrointestinal tract haemorrhage (incl. rectal haemorrhage), gastrointestinal and abdominal pains, dyspepsia, nausea, constipation ^A , diarrhoea, vomiting ^A	Dry mouth			
Hepatobiliary disorders				
Increase in transaminases	Hepatic impairment, increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase ^A , increased GGT ^A	Jaundice, bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT), cholestasis, hepatitis (incl. hepatocellular injury)		
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Pruritus (incl. uncommon cases of)	Urticaria		Stevens-Johnson	

generalised pruritus), rash, ecchymosis, cutaneous and subcutaneous haemorrhage			syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, DRESS syndrome	
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Pain in extremity ^A	Haemarthrosis	Muscle haemorrhage		Compartment syndrome secondary to a bleeding
Renal and urinary disorders				
Urogenital tract haemorrhage (incl. haematuria and menorrhagia ^B), renal impairment (incl. blood creatinine increased, blood urea increased)				Renal failure/acute renal failure secondary to a bleeding sufficient to cause hypoperfusion, Anticoagulant-related nephropathy
General disorders and administration site conditions				
Fever ^A , peripheral oedema, decreased general strength and energy (incl. fatigue and asthenia)	Feeling unwell (incl. malaise)	Localised oedema ^A		
Investigations				
	Increased LDH ^A , increased lipase ^A , increased amylase ^A			
Injury, poisoning and procedural complications				
Postprocedural haemorrhage (incl. postoperative anaemia, and wound haemorrhage), contusion, wound secretion ^A		Vascular pseudoaneurysm ^C		

A: observed in prevention of VTE in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery

B: observed in treatment of DVT, PE and prevention of recurrence as very common in women < 55 years

C: observed as uncommon in prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS (following percutaneous coronary intervention)

* A pre-specified selective approach to adverse event collection was applied in selected phase III studies. The incidence of adverse reactions did not increase and no new adverse drug reaction was identified after analysis of these studies.

Description of selected adverse reactions

Due to the pharmacological mode of action, the use of Exalto may be associated with an increased risk of occult or overt bleeding from any tissue or organ which may result in post haemorrhagic anaemia. The signs, symptoms, and severity (including fatal outcome) will vary according to the location and degree or extent of the bleeding and/or anaemia (see section 4.9 “Management of bleeding”). In the clinical studies mucosal bleedings (i.e. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito urinary including abnormal vaginal or increased menstrual bleeding) and anaemia were seen more frequently during long term rivaroxaban treatment compared with VKA treatment. Thus, in addition to adequate clinical surveillance, laboratory testing of haemoglobin/haematocrit could be of value to detect occult bleeding and quantify the clinical relevance of overt bleeding, as judged to be appropriate.

The risk of bleedings may be increased in certain patient groups, e.g. those patients with uncontrolled severe arterial hypertension and/or on concomitant treatment affecting haemostasis (see section 4.4 “Haemorrhagic risk”). Menstrual bleeding may be intensified and/or prolonged. Haemorrhagic complications may present as weakness, paleness, dizziness, headache or unexplained swelling, dyspnoea and unexplained shock. In some cases as a consequence of anaemia, symptoms of cardiac ischaemia like chest pain or angina pectoris have been observed.

Known complications secondary to severe bleeding such as compartment syndrome and renal failure due to hypoperfusion, or anticoagulant-related nephropathy have been reported for rivaroxaban. Therefore, the possibility of haemorrhage is to be considered in evaluating the condition in any anticoagulated patient.

Paediatric population

Treatment of VTE and prevention of VTE recurrence

The safety assessment in children and adolescents is based on the safety data from two phase II and one phase III open-label active controlled studies in paediatric patients aged birth to less than 18 years. The safety findings were generally similar between rivaroxaban and comparator in the various paediatric age groups. Overall, the safety profile in the 412 children and adolescents treated with rivaroxaban was similar to that observed in the adult population and consistent across age subgroups, although assessment is limited by the small number of patients.

In paediatric patients, headache (very common, 16.7%), fever (very common, 11.7%), epistaxis (very common, 11.2%), vomiting (very common, 10.7%), tachycardia (common, 1.5%), increase in bilirubin (common, 1.5%) and bilirubin conjugated increased (uncommon, 0.7%) were reported more frequently as compared to adults. Consistent with adult population, menorrhagia was observed in 6.6% (common) of female adolescents after menarche. Thrombocytopenia as observed in the post-marketing experience in adult population was common (4.6%) in paediatric clinical studies. The adverse drug reactions in paediatric patients were primarily mild to moderate in severity.

4.9 Overdose

In adults, rare cases of overdose up to 1,960 mg have been reported. In case of overdose, the patient should be observed carefully for bleeding complications or other adverse reactions (see section “Management of bleeding”). There is limited data available in children. Due to limited absorption a ceiling effect with no further increase in average plasma exposure is expected at supratherapeutic doses of 50 mg rivaroxaban or above in adults, however, no data is available at supratherapeutic doses in children.

A specific reversal agent (andexanet alfa) antagonising the pharmacodynamic effect of rivaroxaban is available for adults, but not established in children (refer to the Summary of Product Characteristics of andexanet alfa).

The use of activated charcoal to reduce absorption in case of rivaroxaban overdose may be considered.

Management of bleeding

Should a bleeding complication arise in a patient receiving rivaroxaban, the next rivaroxaban administration should be delayed or treatment should be discontinued as appropriate. Rivaroxaban has a half-life of approximately 5 to 13 hours in adults. The half life in children estimated using population pharmacokinetic (popPK) modelling approaches is shorter (see section 5.2). Management should be individualised according to the severity and location of the haemorrhage. Appropriate symptomatic treatment could be used as needed, such as mechanical compression (e.g. for severe epistaxis), surgical haemostasis with bleeding control procedures, fluid replacement and haemodynamic support, blood products (packed red cells or fresh frozen plasma, depending on associated anaemia or coagulopathy) or platelets.

If bleeding cannot be controlled by the above measures, either the administration of a specific factor Xa inhibitor reversal agent (andexanet alfa), which antagonises the pharmacodynamic effect of rivaroxaban, or a specific procoagulant agent, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor VIIa (r-FVIIa), should be considered. However, there is currently very limited clinical experience with the use of these medicinal products in adults and in children receiving rivaroxaban. The recommendation is also based on limited non-clinical data. Re-dosing of recombinant factor VIIa shall be considered and titrated depending on improvement of bleeding. Depending on local availability, a consultation with a coagulation expert should be considered in case of major bleedings (see section 5.1).

Protamine sulphate and vitamin K are not expected to affect the anticoagulant activity of rivaroxaban. There is limited experience with tranexamic acid and no experience with aminocaproic acid and aprotinin in adults receiving rivaroxaban. There is no experience on the use of these agents in children

receiving rivaroxaban. There is neither scientific rationale for benefit nor experience with the use of the systemic haemostatic desmopressin in individuals receiving rivaroxaban. Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agents, direct factor Xa inhibitors, ATC code: B01AF01

Mechanism of action

Rivaroxaban is a highly selective direct factor Xa inhibitor with oral bioavailability. Inhibition of factor Xa interrupts the intrinsic and extrinsic pathway of the blood coagulation cascade, inhibiting both thrombin formation and development of thrombi. Rivaroxaban does not inhibit thrombin (activated factor II) and no effects on platelets have been demonstrated.

Pharmacodynamic effects

Dose-dependent inhibition of factor Xa activity was observed in humans. Prothrombin time (PT) is influenced by rivaroxaban in a dose dependent way with a close correlation to plasma concentrations (r value equals 0.98) if Neoplastin is used for the assay. Other reagents would provide different results. The readout for PT is to be done in seconds, because the INR is only calibrated and validated for coumarins and cannot be used for any other anticoagulant.

In patients receiving rivaroxaban for treatment of DVT and PE and prevention of recurrence, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 2 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) for 15 mg rivaroxaban twice daily ranged from 17 to 32 s and for 20 mg rivaroxaban once daily from 15 to 30 s. At trough (8 - 16 h after tablet intake) the 5/95 percentiles for 15 mg twice daily ranged from 14 to 24 s and for 20 mg once daily (18 - 30 h after tablet intake) from 13 to 20 s.

In patients with non-valvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism, the 5/95 percentiles for PT (Neoplastin) 1 - 4 hours after tablet intake (i.e. at the time of maximum effect) in patients treated with 20 mg once daily ranged from 14 to 40 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 10 to 50 s. At trough (16 - 36 h after tablet intake) the 5/95 percentiles in patients treated with 20 mg once daily ranged from 12 to 26 s and in patients with moderate renal impairment treated with 15 mg once daily from 12 to 26 s.

In a clinical pharmacology study on the reversal of rivaroxaban pharmacodynamics in healthy adult subjects ($n=22$), the effects of single doses (50 IU/kg) of two different types of PCCs, a 3-factor PCC (Factors II, IX and X) and a 4-factor PCC (Factors II, VII, IX and X) were assessed. The 3-factor PCC reduced mean Neoplastin PT values by approximately 1.0 second within 30 minutes, compared to reductions of approximately 3.5 seconds observed with the 4-factor PCC. In contrast, the 3-factor PCC had a greater and more rapid overall effect on reversing changes in endogenous thrombin generation than the 4-factor PCC (see section 4.9).

The activated partial thromboplastin time (aPTT) and HepTest are also prolonged dose-dependently; however, they are not recommended to assess the pharmacodynamic effect of rivaroxaban. There is no need for monitoring of coagulation parameters during treatment with rivaroxaban in clinical routine. However, if clinically indicated rivaroxaban levels can be measured by calibrated quantitative anti-factor Xa tests (see section 5.2).

Paediatric population

PT (neoplastin reagent), aPTT, and anti-Xa assay (with a calibrated quantitative test) display a close correlation to plasma concentrations in children. The correlation between anti-Xa to plasma concentrations is linear with a slope close to 1. Individual discrepancies with higher or lower anti-Xa values as compared to the corresponding plasma concentrations may occur. There is no need for routine monitoring of coagulation parameters during clinical treatment with rivaroxaban. However, if clinically indicated, rivaroxaban concentrations can be measured by calibrated quantitative anti-Factor Xa tests in mcg/L (see table 13 in section 5.2 for ranges of observed rivaroxaban plasma concentrations in children). The lower limit of quantifications must be considered when the anti-Xa test is used to quantify plasma concentrations of rivaroxaban in children. No threshold for efficacy or safety events has been established.

Clinical efficacy and safety

Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation

The rivaroxaban clinical programme was designed to demonstrate the efficacy of rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation.

In the pivotal double-blind ROCKET AF study, 14,264 patients were assigned either to rivaroxaban 20 mg once daily (15 mg once daily in patients with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or to warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0). The median time on treatment was 19 months and overall treatment duration was up to 41 months.

34.9% of patients were treated with acetylsalicylic acid and 11.4% were treated with class III antiarrhythmic including amiodarone.

Rivaroxaban was non-inferior to warfarin for the primary composite endpoint of stroke and non-CNS systemic embolism. In the per-protocol population on treatment, stroke or systemic embolism occurred in 188 patients on rivaroxaban (1.71% per year) and 241 on warfarin (2.16% per year) (HR 0.79; 95% CI, 0.66 - 0.96; P<0.001 for non-inferiority). Among all randomised patients analysed according to ITT, primary events occurred in 269 on rivaroxaban (2.12% per year) and 306 on warfarin (2.42% per year) (HR 0.88; 95% CI, 0.74 - 1.03; P<0.001 for non-inferiority; P=0.117 for superiority). Results for secondary endpoints as tested in hierarchical order in the ITT analysis are displayed in Table 4. Among patients in the warfarin group, INR values were within the therapeutic range (2.0 to 3.0) a mean of 55% of the time (median, 58%; interquartile range, 43 to 71). The effect of rivaroxaban did not differ across the level of centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 - 3.0) in the equally sized quartiles (P=0.74 for interaction). Within the highest quartile according to centre, the Hazard Ratio (HR) with rivaroxaban versus warfarin was 0.74 (95% CI, 0.49 - 1.12).

The incidence rates for the principal safety outcome (major and non-major clinically relevant bleeding events) were similar for both treatment groups (see Table 5).

Table 4: Efficacy results from phase III ROCKET AF

Study population	ITT analyses of efficacy in patients with non-valvular atrial fibrillation		
	Rivaroxaban 20 mg once daily (15 mg once daily in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)	Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)	HR (95% CI) p-value, test for superiority
Stroke and non-CNS systemic embolism	269 (2.12)	306 (2.42)	0.88 (0.74 - 1.03) 0.117
Stroke, non-CNS systemic embolism and vascular death	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84 - 1.05) 0.265
Stroke, non-CNS systemic embolism, vascular death and myocardial infarction	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83 - 1.03) 0.158
Stroke	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76 - 1.07) 0.221
Non-CNS systemic embolism	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42 - 1.32) 0.308
Myocardial infarction	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72 - 1.16) 0.464

Table 5: Safety results from phase III ROCKET AF

Study population	Patients with non-valvular atrial fibrillation ^{a)}		
	Rivaroxaban 20 mg once daily (15 mg once daily in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)	Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)	HR (95% CI) p-value
Major and non-major clinically relevant bleeding events	1,475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0.96 - 1.11) 0.442
Major bleeding events	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90 - 1.20) 0.576

Death due to bleeding*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003
Critical organ bleeding*	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53 - 0.91) 0.007
Intracranial haemorrhage*	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47 - 0.93) 0.019
Haemoglobin drop*	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03 - 1.44) 0.019
Transfusion of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood*	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01 - 1.55) 0.044
Non-major clinically relevant bleeding events	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)	1.04 (0.96 - 1.13) 0.345
All-cause mortality	208 (1.87)	250 (2.21)	0.85 (0.70 - 1.02) 0.073

a) Safety population, on treatment

* Nominally significant

In addition to the phase III ROCKET AF study, a prospective, single-arm, post-authorisation, non-interventional, open-label cohort study (XANTUS) with central outcome adjudication including thromboembolic events and major bleeding has been conducted. 6,704 patients with non-valvular atrial fibrillation were enrolled for prevention of stroke and non-central nervous system (CNS) systemic embolism in clinical practice. The mean CHADS2 score was 1.9 and HAS-BLED score was 2.0 in XANTUS, compared to a mean CHADS2 and HAS-BLED score of 3.5 and 2.8 in ROCKET AF, respectively. Major bleeding occurred in 2.1 per 100 patient years. Fatal haemorrhage was reported in 0.2 per 100 patient years and intracranial haemorrhage in 0.4 per 100 patient years. Stroke or non-CNS systemic embolism was recorded in 0.8 per 100 patient years.

These observations in clinical practice are consistent with the established safety profile in this indication.

In a post-authorisation, non-interventional study, in more than 162,000 patients from four countries, rivaroxaban was prescribed for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. The event rate for ischaemic stroke was 0.70 (95% CI 0.44 - 1.13) per 100 patient-years. Bleeding resulting in hospitalisation occurred at event rates per 100 patient-years of 0.43 (95% CI 0.31 - 0.59) for intracranial bleeding, 1.04 (95% CI 0.65 - 1.66) for gastrointestinal bleeding, 0.41 (95% CI 0.31 - 0.53) for urogenital bleeding and 0.40 (95% CI 0.25 - 0.65) for other bleeding.

Patients undergoing cardioversion

A prospective, randomised, open-label, multicentre, exploratory study with blinded endpoint evaluation (X-VERT) was conducted in 1 504 patients (oral anticoagulant naive and pre-treated) with non-valvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion to compare rivaroxaban with dose-adjusted VKA (randomised 2:1), for the prevention of cardiovascular events. TEE- guided (1 - 5 days of pre-treatment) or conventional cardioversion (at least three weeks of pre-treatment) strategies were employed. The primary efficacy outcome (all stroke, transient ischaemic attack, non-CNS systemic embolism, myocardial infarction (MI) and cardiovascular death) occurred in 5 (0.5%) patients in the rivaroxaban group (n = 978) and 5 (1.0%) patients in the VKA group (n = 492; RR 0.50; 95% CI 0.15-1.73; modified ITT population). The principal safety outcome (major bleeding) occurred in 6 (0.6%) and 4 (0.8%) patients in the rivaroxaban (n = 988) and VKA (n = 499) groups, respectively (RR 0.76; 95% CI 0.21-2.67; safety population). This exploratory study showed comparable efficacy and safety between rivaroxaban and VKA treatment groups in the setting of cardioversion.

Patients with non-valvular atrial fibrillation who undergo PCI with stent placement

A randomised, open-label, multicentre study (PIONEER AF-PCI) was conducted in 2,124 patients with non-valvular atrial fibrillation who underwent PCI with stent placement for primary atherosclerotic disease to compare safety of two rivaroxaban regimens and one VKA regimen. Patients were randomly assigned in a 1:1:1 fashion for an overall 12-month-therapy. Patients with a history of stroke or TIA were excluded.

Group 1 received rivaroxaban 15 mg once daily (10 mg once daily in patients with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) plus P2Y12 inhibitor. Group 2 received rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus DAPT (dual

antiplatelet therapy i.e. clopidogrel 75 mg [or alternate P2Y12 inhibitor] plus low-dose acetylsalicylic acid [ASA] for 1, 6 or 12 months followed by rivaroxaban 15 mg (or 10 mg for subjects with creatinine clearance 30 - 49 ml/min) once daily plus low-dose ASA. Group 3 received dose-adjusted VKA plus DAPT for 1, 6 or 12 months followed by dose-adjusted VKA plus low-dose ASA.

The primary safety endpoint, clinically significant bleeding events, occurred in 109 (15.7%), 117 (16.6%), and 167 (24.0%) subjects in group 1, group 2 and group 3, respectively (HR 0.59; 95% CI 0.47-0.76; $p < 0.001$, and HR 0.63; 95% CI 0.50-0.80; $p < 0.001$, respectively). The secondary endpoint (composite of cardiovascular events CV death, MI, or stroke) occurred in 41 (5.9%), 36 (5.1%), and 36 (5.2%) subjects in the group 1, group 2 and group 3, respectively. Each of the rivaroxaban regimens showed a significant reduction in clinically significant bleeding events compared to the VKA regimen in patients with non-valvular atrial fibrillation who underwent a PCI with stent placement.

The primary objective of PIONEER AF-PCI was to assess safety. Data on efficacy (including thromboembolic events) in this population are limited.

Treatment of DVT, PE and prevention of recurrent DVT and PE

The rivaroxaban clinical programme was designed to demonstrate the efficacy of rivaroxaban in the initial and continued treatment of acute DVT and PE and prevention of recurrence.

Over 12,800 patients were studied in four randomised controlled phase III clinical studies (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension and Einstein Choice) and additionally a predefined pooled analysis of the Einstein DVT and Einstein PE studies was conducted. The overall combined treatment duration in all studies was up to 21 months.

In Einstein DVT 3 449 patients with acute DVT were studied for the treatment of DVT and the prevention of recurrent DVT and PE (patients who presented with symptomatic PE were excluded from this study). The treatment duration was for 3, 6 or 12 months depending on the clinical judgement of the investigator.

For the initial 3 week treatment of acute DVT 15 mg rivaroxaban was administered twice daily. This was followed by 20 mg rivaroxaban once daily.

In Einstein PE, 4,832 patients with acute PE were studied for the treatment of PE and the prevention of recurrent DVT and PE. The treatment duration was for 3, 6 or 12 months depending on the clinical judgement of the investigator.

For the initial treatment of acute PE 15 mg rivaroxaban was administered twice daily for three weeks. This was followed by 20 mg rivaroxaban once daily.

In both the Einstein DVT and the Einstein PE study, the comparator treatment regimen consisted of enoxaparin administered for at least 5 days in combination with vitamin K antagonist treatment until the PT/INR was in therapeutic range (≥ 2.0). Treatment was continued with a vitamin K antagonist dose-adjusted to maintain the PT/INR values within the therapeutic range of 2.0 to 3.0.

In Einstein Extension 1,197 patients with DVT or PE were studied for the prevention of recurrent DVT and PE. The treatment duration was for an additional 6 or 12 months in patients who had completed 6 to 12 months of treatment for venous thromboembolism depending on the clinical judgment of the investigator. Rivaroxaban 20 mg once daily was compared with placebo.

Einstein DVT, PE and Extension used the same pre-defined primary and secondary efficacy outcomes. The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent VTE defined as the composite of recurrent DVT or fatal or non-fatal PE. The secondary efficacy outcome was defined as the composite of recurrent DVT, non-fatal PE and all-cause mortality.

In Einstein Choice, 3,396 patients with confirmed symptomatic DVT and/or PE who completed 6-12 months of anticoagulant treatment were studied for the prevention of fatal PE or non-fatal symptomatic recurrent DVT or PE. Patients with an indication for continued therapeutic-dosed anticoagulation were excluded from the study. The treatment duration was up to 12 months depending on the individual randomisation date (median: 351 days). Rivaroxaban 20 mg once daily and rivaroxaban 10 mg once daily were compared with 100 mg acetylsalicylic acid once daily.

The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent VTE defined as the composite of recurrent DVT or fatal or non-fatal PE.

In the Einstein DVT study (see Table 6) rivaroxaban was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary efficacy outcome ($p < 0.0001$ (test for non-inferiority); HR: 0.680 (0.443 - 1.042), $p = 0.076$ (test for superiority)). The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) was reported with a HR of 0.67 ((95% CI: 0.47 - 0.95), nominal p

value $p=0.027$) in favour of rivaroxaban. INR values were within the therapeutic range a mean of 60.3% of the time for the mean treatment duration of 189 days, and 55.4%, 60.1%, and 62.8% of the time in the 3-, 6-, and 12-month intended treatment duration groups, respectively. In the enoxaparin/VKA group, there was no clear relation between the level of mean centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 - 3.0) in the equally sized tertiles and the incidence of the recurrent VTE ($P=0.932$ for interaction). Within the highest tertile according to centre, the HR with rivaroxaban versus warfarin was 0.69 (95% CI: 0.35 - 1.35).

The incidence rates for the primary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) as well as the secondary safety outcome (major bleeding events) were similar for both treatment groups.

Table 6: Efficacy and safety results from phase III Einstein DVT

Study population	3,449 patients with symptomatic acute deep vein thrombosis	
Treatment dose and duration	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 or 12 months N=1,731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 or 12 months N=1,718
Symptomatic recurrent VTE*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
Symptomatic recurrent PE	20 (1.2%)	18 (1.0%)
Symptomatic recurrent DVT	14 (0.8%)	28 (1.6%)
Symptomatic PE and DVT	1 (0.1%)	0
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Major bleeding events	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily

b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA

* $p < 0.0001$ (non-inferiority to a prespecified HR of 2.0); HR: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (superiority)

In the Einstein PE study (see Table 7) rivaroxaban was demonstrated to be non-inferior to enoxaparin/VKA for the primary efficacy outcome ($p=0.0026$ (test for non-inferiority); HR: 1.123 (0.749 - 1.684)). The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) was reported with a HR of 0.849 (95% CI: 0.633 - 1.139), nominal p value $p=0.275$). INR values were within the therapeutic range a mean of 63% of the time for the mean treatment duration of 215 days, and 57%, 62%, and 65% of the time in the 3-, 6-, and 12-month intended treatment duration groups, respectively. In the enoxaparin/VKA group, there was no clear relation between the level of mean centre TTR (Time in Target INR Range of 2.0 - 3.0) in the equally sized tertiles and the incidence of the recurrent VTE ($p=0.082$ for interaction). Within the highest tertile according to centre, the HR with rivaroxaban versus warfarin was 0.642 (95% CI: 0.277 - 1.484).

The incidence rates for the primary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) were slightly lower in the rivaroxaban treatment group (10.3% (249/2,412)) than in the enoxaparin/VKA treatment group (11.4% (274/2,405)). The incidence of the secondary safety outcome (major bleeding events) was lower in the rivaroxaban group (1.1% (26/2,412)) than in the enoxaparin/VKA group (2.2% (52/2,405)) with a HR 0.493 (95% CI: 0.308 - 0.789).

Table 7: Efficacy and safety results from phase III Einstein PE

Study population	4,832 patients with an acute symptomatic PE	
Treatment dose and duration	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 or 12 months N=2,419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 or 12 months N=2,413
Symptomatic recurrent VTE*	50 (2.1%)	44 (1.8%)

Symptomatic recurrent PE	23 (1.0%)	20 (0.8%)
Symptomatic recurrent DVT	18 (0.7%)	17 (0.7%)
Symptomatic PE and DVT	0	2 (<0.1%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	11 (0.5%)	7 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Major bleeding events	26 (1.1%)	52 (2.2%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily

b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA

* $p < 0.0026$ (non-inferiority to a prespecified HR of 2.0); HR: 1.123 (0.749 - 1.684)

A prespecified pooled analysis of the outcome of the Einstein DVT and PE studies was conducted (see Table 8).

Table 8: Efficacy and safety results from pooled analysis of phase III Einstein DVT and Einstein PE

Study population	8,281 patients with an acute symptomatic DVT or PE	
Treatment dose and duration	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 or 12 months N=4,150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 or 12 months N=4,131
Symptomatic recurrent VTE*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
Symptomatic recurrent PE	43 (1.0%)	38 (0.9%)
Symptomatic recurrent DVT	32 (0.8%)	45 (1.1%)
Symptomatic PE and DVT	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Major or clinically relevant non-major bleeding	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Major bleeding events	40 (1.0%)	72 (1.7%)

a) Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily

b) Enoxaparin for at least 5 days, overlapped with and followed by VKA

* $p < 0.0001$ (non-inferiority to a prespecified HR of 1.75); HR: 0.886 (0.661 - 1.186)

The prespecified net clinical benefit (primary efficacy outcome plus major bleeding events) of the pooled analysis was reported with a HR of 0.771 (95% CI: 0.614 - 0.967), nominal p value $p = 0.0244$.

In the Einstein Extension study (see Table 9) rivaroxaban was superior to placebo for the primary and secondary efficacy outcomes. For the primary safety outcome (major bleeding events) there was a non-significant numerically higher incidence rate for patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily compared to placebo. The secondary safety outcome (major or clinically relevant non-major bleeding events) showed higher rates for patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily compared to placebo.

Table 9: Efficacy and safety results from phase III Einstein Extension

Study population	1,197 patients continued treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism	
Treatment dose and duration	Rivaroxaban ^{a)} 6 or 12 months N=602	Placebo 6 or 12 months N=594

Symptomatic recurrent VTE*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
Symptomatic recurrent PE	2 (0.3%)	13 (2.2%)
Symptomatic recurrent DVT	5 (0.8%)	31 (5.2%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Major bleeding events	4 (0.7%)	0 (0.0%)
Clinically relevant non-major bleeding	32 (5.4%)	7 (1.2%)

a) Rivaroxaban 20 mg once daily

* $p < 0.0001$ (superiority), HR: 0.185 (0.087 - 0.393)

In the Einstein Choice study (see Table 10) rivaroxaban 20 mg and 10 mg were both superior to 100 mg acetylsalicylic acid for the primary efficacy outcome. The principal safety outcome (major bleeding events) was similar for patients treated with rivaroxaban 20 mg and 10 mg once daily compared to 100 mg acetylsalicylic acid.

Table 10: Efficacy and safety results from phase III Einstein Choice

Study population	3,396 patients continued prevention of recurrent venous thromboembolism		
Treatment dose	Rivaroxaban 20 mg once daily N=1,107	Rivaroxaban 10 mg once daily N=1,127	ASA 100 mg once daily N=1,131
Treatment duration median [interquartile range]	349 [189-362] days	353 [190-362] days	350 [186-362] days
Symptomatic recurrent VTE*	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
Symptomatic recurrent PE	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
Symptomatic recurrent DVT	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
Fatal PE/death where PE cannot be ruled out	2 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
Symptomatic recurrent VTE, MI, stroke, or non-CNS systemic embolism	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Major bleeding events	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Clinically relevant non-major bleeding	30 (2.7)	22 (2.0)	20 (1.8)
Symptomatic recurrent VTE or major bleeding (net clinical benefit)	23 (2.1%)+	17 (1.5%)++	53 (4.7%)

* $p < 0.0001$ (superiority) rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.34 (0.20-0.59)

** $p < 0.0001$ (superiority) rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.26 (0.14-0.47)

+ Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.44 (0.27-0.71), $p=0.0009$ (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0.32 (0.18-0.55), $p<0.0001$ (nominal)

In addition to the phase III EINSTEIN programme, a prospective, non-interventional, open-label cohort study (XALIA) with central outcome adjudication including recurrent VTE, major bleeding and death has been conducted. 5,142 patients with acute DVT were enrolled to investigate the long-term safety of rivaroxaban compared with standard-of-care anticoagulation therapy in clinical practice. Rates of major bleeding, recurrent VTE and all-cause mortality for rivaroxaban were 0.7%, 1.4% and 0.5%, respectively. There were differences in patient baseline characteristics including age, cancer and renal impairment. A pre-specified propensity score stratified analysis was used to adjust for measured baseline differences but residual confounding may, in spite of this, influence the results. Adjusted HRs comparing rivaroxaban and standard-of-care for major bleeding, recurrent VTE and all-cause mortality were 0.77 (95% CI 0.40 - 1.50), 0.91 (95% CI 0.54 - 1.54) and 0.51 (95% CI 0.24 - 1.07), respectively. These results in clinical practice are consistent with the established safety profile in this indication.

In a post-authorisation, non-interventional study, in more than 40,000 patients without a history of cancer from four countries, rivaroxaban was prescribed for the treatment or prevention of DVT and PE. The event rates per 100 patient-years for symptomatic/clinically apparent VTE/thromboembolic events leading to hospitalisation ranged from 0.64 (95% CI 0.40 - 0.97) in the UK to 2.30 (95% CI 2.11 - 2.51) for Germany. Bleeding resulting in hospitalisation occurred at event rates per 100 patient-years of 0.31 (95% CI 0.23 - 0.42) for intracranial bleeding, 0.89 (95% CI 0.67 - 1.17) for gastrointestinal bleeding, 0.44 (95% CI 0.26 - 0.74) for urogenital bleeding and 0.41 (95% CI 0.31 - 0.54) for other bleeding.

Paediatric population

Treatment of VTE and prevention of VTE recurrence in paediatric patients

A total of 727 children with confirmed acute VTE, of whom 528 received rivaroxaban, were studied in 6 open-label, multicentre paediatric studies. Body weight-adjusted dosing in patients from birth to less than 18 years resulted in rivaroxaban exposure similar to that observed in adult DVT patients treated with rivaroxaban 20 mg once daily as confirmed in the phase III study (see section 5.2).

The EINSTEIN Junior phase III study was a randomised, active-controlled, open-label multicentre clinical study in 500 paediatric patients (aged from birth to < 18 years) with confirmed acute VTE. There were 276 children aged 12 to < 18 years, 101 children aged 6 to < 12 years, 69 children aged 2 to < 6 years, and 54 children aged < 2 years.

Index VTE was classified as either central venous catheter-related VTE (CVC-VTE; 90/335 patients in the rivaroxaban group, 37/165 patients in the comparator group), cerebral vein and sinus thrombosis (CVST; 74/335 patients in the rivaroxaban group, 43/165 patients in the comparator group), and all others including DVT and PE (non-CVC-VTE; 171/335 patients in the rivaroxaban group, 85/165 patients in the comparator group). The most common presentation of index thrombosis in children aged 12 to < 18 years was non-CVC-VTE in 211 (76.4%); in children aged 6 to < 12 years and aged 2 to < 6 years was CVST in 48 (47.5%) and 35 (50.7%), respectively; and in children aged < 2 years was CVC-VTE in 37 (68.5%). There were no children < 6 months with CVST in the rivaroxaban group. 22 of the patients with CVST had a CNS infection (13 patients in the rivaroxaban group and 9 patients in comparator group).

VTE was provoked by persistent, transient, or both persistent and transient risk factors in 438 (87.6%) children.

Patients received initial treatment with therapeutic doses of UFH, LMWH, or fondaparinux for at least 5 days, and were randomised 2:1 to receive either body weight-adjusted doses of rivaroxaban or comparator group (heparins, VKA) for a main study treatment period of 3 months (1 month for children < 2 years with CVC-VTE). At the end of the main study treatment period, the diagnostic imaging test, which was obtained at baseline, was repeated, if clinically feasible. The study treatment could be stopped at this point, or at the discretion of the Investigator continued for up to 12 months (for children < 2 years with CVC-VTE up to 3 months) in total.

The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent VTE. The primary safety outcome was the composite of major bleeding and clinically relevant non-major bleeding (CRNMB). All efficacy and safety outcomes were centrally adjudicated by an independent committee blinded for treatment allocation. The efficacy and safety results are shown in Tables 11 and 12 below.

Recurrent VTEs occurred in the rivaroxaban group in 4 of 335 patients and in the comparator group in 5 of 165 patients. The composite of major bleeding and CRNMB was reported in 10 of 329 patients (3%) treated with rivaroxaban and in 3 of 162 patients (1.9%) treated with comparator. Net clinical benefit (symptomatic recurrent VTE plus major bleeding events) was reported in the rivaroxaban group in 4 of 335 patients and in the comparator group in 7 of 165 patients. Normalisation of the thrombus burden on repeat imaging occurred in 128 of 335 patients with rivaroxaban treatment and in 43 of 165 patients in the comparator group. These findings were generally similar among age groups. There were 119 (36.2%) children with any treatment-emergent bleeding in the rivaroxaban group and 45 (27.8%) children in the comparator group.

Table 11: Efficacy results at the end of the main treatment period

Event	Rivaroxaban N=335*	Comparator N=165*
Recurrent VTE (primary efficacy outcome)	4	5

	(1.2%, 95% CI 0.4% – 3.0%)	(3.0%, 95% CI 1.2% – 6.6%)
Composite: Symptomatic recurrent VTE + asymptomatic deterioration on repeat imaging	5 (1.5%, 95% CI 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, 95% CI 1.6% – 7.6%)
Composite: Symptomatic recurrent VTE + asymptomatic deterioration + no change on repeat imaging	21 (6.3%, 95% CI 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, 95% CI 7.3% – 17.4%)
Normalisation on repeat imaging	128 (38.2%, 95% CI 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% CI 19.8% - 33.0%)
Composite: Symptomatic recurrent VTE + major bleeding (net clinical benefit)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% – 3.0%)	7 (4.2%, 95% CI 2.0% – 8.4%)
Fatal or non-fatal pulmonary embolism	1 (0.3%, 95% CI 0.0% – 1.6%)	1 (0.6%, 95% CI 0.0% – 3.1%)

*FAS= full analysis set, all children who were randomised

Table 12: Safety results at the end of the main treatment period

	Rivaroxaban N=329*	Comparator N=162*
Composite: Major bleeding + CRNMB (primary safety outcome)	10 (3.0%, 95% CI 1.6% – 5.5%)	3 (1.9%, 95% CI 0.5% – 5.3%)
Major bleeding	0 (0.0%, 95% CI 0.0% – 1.1%)	2 (1.2%, 95% CI 0.2% – 4.3%)
Any treatment-emergent bleedings	119 (36.2%)	45 (27.8%)

* SAF= safety analysis set, all children who were randomised and received at least 1 dose of study medicinal product

The efficacy and safety profile of rivaroxaban was largely similar between the paediatric VTE population and the DVT/PE adult population, however, the proportion of subjects with any bleeding was higher in the paediatric VTE population as compared to the DVT/PE adult population.

Patients with high risk triple positive antiphospholipid syndrome

In an investigator sponsored, randomised open-label multicentre study with blinded endpoint adjudication, rivaroxaban was compared to warfarin in patients with a history of thrombosis, diagnosed with antiphospholipid syndrome and at high risk for thromboembolic events (positive for all 3 antiphospholipid tests: lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies). The study was terminated prematurely after the enrolment of 120 patients due to an excess of events among patients in the rivaroxaban arm. Mean follow-up was 569 days. 59 patients were randomised to rivaroxaban 20 mg (15 mg for patients with creatinine clearance (CrCl) < 50 mL/min) and 61 to warfarin (INR 2.0-3.0). Thromboembolic events occurred in 12% of patients randomised to rivaroxaban (4 ischaemic strokes and 3 myocardial infarctions). No events were reported in patients randomised to warfarin. Major bleeding occurred in 4 patients (7%) of the rivaroxaban group and 2 patients (3%) of the warfarin group.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The following information is based on the data obtained in adults.

Rivaroxaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 2 - 4 hours after tablet intake.

Oral absorption of rivaroxaban is almost complete and oral bioavailability is high (80 - 100%) for the 2.5 mg and 10 mg tablet dose, irrespective of fasting/fed conditions. Intake with food does not affect rivaroxaban AUC or C_{max} at the 2.5 mg and 10 mg dose.

Due to a reduced extent of absorption an oral bioavailability of 66% was determined for the 20 mg tablet under fasting conditions. When rivaroxaban 20 mg tablets are taken together with food

increases in mean AUC by 39% were observed when compared to tablet intake under fasting conditions, indicating almost complete absorption and high oral bioavailability. Rivaroxaban 15 mg and 20 mg are to be taken with food (see section 4.2).

Rivaroxaban pharmacokinetics are approximately linear up to about 15 mg once daily in fasting state. Under fed conditions rivaroxaban 10 mg, 15 mg and 20 mg tablets demonstrated dose-proportionality. At higher doses rivaroxaban displays dissolution limited absorption with decreased bioavailability and decreased absorption rate with increased dose.

Variability in rivaroxaban pharmacokinetics is moderate with inter-individual variability (CV%) ranging from 30% to 40%.

Absorption of rivaroxaban is dependent on the site of its release in the gastrointestinal tract. A 29% and 56% decrease in AUC and C_{max} compared to tablet was reported when rivaroxaban granulate is released in the proximal small intestine. Exposure is further reduced when rivaroxaban is released in the distal small intestine, or ascending colon. Therefore, administration of rivaroxaban distal to the stomach should be avoided since this can result in reduced absorption and related rivaroxaban exposure.

Bioavailability (AUC and C_{max}) was comparable for 20 mg rivaroxaban administered orally as a crushed tablet mixed in apple puree, or suspended in water and administered via a gastric tube followed by a liquid meal, compared to a whole tablet. Given the predictable, dose-proportional pharmacokinetic profile of rivaroxaban, the bioavailability results from this study are likely applicable to lower rivaroxaban doses.

Paediatric population

Children received rivaroxaban tablet or oral suspension during or closely after feeding or food intake and with a typical serving of liquid to ensure reliable dosing in children. As in adults, rivaroxaban is readily absorbed after oral administration as tablet or granules for oral suspension formulation in children. No difference in the absorption rate nor in the extent of absorption between the tablet and granules for oral suspension formulation was observed. No PK data following intravenous administration to children are available so that the absolute bioavailability of rivaroxaban in children is unknown. A decrease in the relative bioavailability for increasing doses (in mg/kg bodyweight) was found, suggesting absorption limitations for higher doses, even when taken together with food. Rivaroxaban 15 mg tablets should be taken with feeding or with food (see section 4.2).

Distribution

Plasma protein binding in adults is high at approximately 92% to 95%, with serum albumin being the main binding component. The volume of distribution is moderate with V_{ss} being approximately 50 litres.

Paediatric population

No data on rivaroxaban plasma protein binding specific to children is available. No PK data following intravenous administration of rivaroxaban to children is available. V_{ss} estimated via population PK modelling in children (age range 0 to < 18 years) following oral administration of rivaroxaban is dependent on body weight and can be described with an allometric function, with an average of 113 L for a subject with a body weight of 82.8 kg.

Biotransformation and elimination

In adults, of the administered rivaroxaban dose, approximately 2/3 undergoes metabolic degradation, with half then being eliminated renally and the other half eliminated by the faecal route. The final 1/3 of the administered dose undergoes direct renal excretion as unchanged active substance in the urine, mainly via active renal secretion.

Rivaroxaban is metabolised via CYP3A4, CYP2J2 and CYP-independent mechanisms. Oxidative degradation of the morpholinone moiety and hydrolysis of the amide bonds are the major sites of biotransformation. Based on in vitro investigations rivaroxaban is a substrate of the transporter proteins P-gp (P-glycoprotein) and Bcrp (breast cancer resistance protein).

Unchanged rivaroxaban is the most important compound in human plasma, with no major or active circulating metabolites being present. With a systemic clearance of about 10 l/h, rivaroxaban can be classified as a low-clearance substance. After intravenous administration of a 1 mg dose the elimination half-life is about 4.5 hours. After oral administration the elimination becomes absorption rate limited. Elimination of rivaroxaban from plasma occurs with terminal half-lives of 5 to 9 hours in young individuals, and with terminal half-lives of 11 to 13 hours in the elderly.

Paediatric population

No metabolism data specific to children is available. No PK data following intravenous administration of rivaroxaban to children is available. CL estimated via population PK modelling in children (age range 0 to < 18 years) following oral administration of rivaroxaban is dependent on body weight and

can be described with an allometric function, with an average of 8 L/h for a subject with body weight of 82.8 kg. The geometric mean values for disposition half-lives ($t_{1/2}$) estimated via population PK modelling decrease with decreasing age and ranged from 4.2 h in adolescents to approximately 3 h in children aged 2-12 years down to 1.9 and 1.6 h in children aged 0.5- < 2 years and less than 0.5 years, respectively.

Special populations

Gender

In adults, there were no clinically relevant differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between male and female patients. An exploratory analysis did not reveal relevant differences in rivaroxaban exposure between male and female children.

Elderly population

Elderly patients exhibited higher plasma concentrations than younger patients, with mean AUC values being approximately 1.5 fold higher, mainly due to reduced (apparent) total and renal clearance. No dose adjustment is necessary.

Different weight categories

In adults, extremes in body weight (< 50 kg or > 120 kg) had only a small influence on rivaroxaban plasma concentrations (less than 25%). No dose adjustment is necessary.

In children, rivaroxaban is dosed based on body weight. An exploratory analysis did not reveal a relevant impact of underweight or obesity on rivaroxaban exposure in children.

Inter-ethnic differences

In adults, no clinically relevant inter-ethnic differences among Caucasian, African-American, Hispanic, Japanese or Chinese patients were observed regarding rivaroxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics.

An exploratory analysis did not reveal relevant inter-ethnic differences in rivaroxaban exposure among Japanese, Chinese or Asian children outside Japan and China compared to the respective overall paediatric population.

Hepatic impairment

Cirrhotic adult patients with mild hepatic impairment (classified as Child Pugh A) exhibited only minor changes in rivaroxaban pharmacokinetics (1.2 fold increase in rivaroxaban AUC on average), nearly comparable to their matched healthy control group. In cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (classified as Child Pugh B), rivaroxaban mean AUC was significantly increased by 2.3 fold compared to healthy volunteers. Unbound AUC was increased 2.6 fold. These patients also had reduced renal elimination of rivaroxaban, similar to patients with moderate renal impairment. There are no data in patients with severe hepatic impairment.

The inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 2.6 in patients with moderate hepatic impairment as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 2.1. Patients with moderate hepatic impairment were more sensitive to rivaroxaban resulting in a steeper PK/PD relationship between concentration and PT.

Rivaroxaban is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk, including cirrhotic patients with Child Pugh B and C (see section 4.3). No clinical data is available in children with hepatic impairment.

Renal impairment

In adults, there was an increase in rivaroxaban exposure correlated to decrease in renal function, as assessed via creatinine clearance measurements. In individuals with mild (creatinine clearance 50 - 80 ml/min), moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) and severe (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) renal impairment, rivaroxaban plasma concentrations (AUC) were increased 1.4, 1.5 and 1.6 fold respectively. Corresponding increases in pharmacodynamic effects were more pronounced. In individuals with mild, moderate and severe renal impairment the overall inhibition of factor Xa activity was increased by a factor of 1.5, 1.9 and 2.0 respectively as compared to healthy volunteers; prolongation of PT was similarly increased by a factor of 1.3, 2.2 and 2.4 respectively. There are no data in patients with creatinine clearance < 15 ml/min.

Due to the high plasma protein binding rivaroxaban is not expected to be dialysable.

Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min. Rivaroxaban is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min (see section 4.4).

No clinical data is available in children 1 year or older with moderate or severe renal impairment (glomerular filtration rate < 50 mL/min/1.73 m²).

Pharmacokinetic data in patients

In patients receiving rivaroxaban for treatment of acute DVT 20 mg once daily the geometric mean concentration (90% prediction interval) 2 - 4 h and about 24 h after dose (roughly representing maximum and minimum concentrations during the dose interval) was 215 (22 - 535) and 32 (6 - 239) mcg/l, respectively.

In paediatric patients with acute VTE receiving body weight-adjusted rivaroxaban leading to an exposure similar to that in adult DVT patients receiving a 20 mg once daily dose, the geometric mean concentrations (90% interval) at sampling time intervals roughly representing maximum and minimum concentrations during the dose interval are summarised in Table 13.

Table 13: Summary statistics (geometric mean (90% interval)) of rivaroxaban steady state plasma concentrations (mcg/L) by dosing regimen and age

Time intervals								
o.d.	N	12 – <18 years	N	6 -< 12 years				
2.5-4h post	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24h post	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	N	6 -< 12 years	N	2 -< 6 years	N	0.5 -< 2 years		
2.5-4h post	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16h post	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 -< 6 years	N	Birth -< 2 years	N	0.5 -< 2 years	N	Birth -< 0.5 years
0.5-3h post	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7-8h post	5	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

o.d. = once daily, b.i.d. = twice daily, t.i.d. three times daily, n.c. = not calculated

Values below lower limit of quantification (LLOQ) were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of statistics (LLOQ = 0.5 mcg/L).

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship between rivaroxaban plasma concentration and several PD endpoints (factor Xa inhibition, PT, aPTT, Heptest) has been evaluated after administration of a wide range of doses (5 - 30 mg twice a day). The relationship between rivaroxaban concentration and factor Xa activity was best described by an E_{max} model. For PT, the linear intercept model generally described the data better. Depending on the different PT reagents used, the slope differed considerably. When Neoplastin PT was used, baseline PT was about 13 s and the slope was around 3 to 4 s/(100 mcg/l). The results of the PK/PD analyses in Phase II and III were consistent with the data established in healthy subjects.

Paediatric population

Safety and efficacy have not been established in the indication prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation for children and adolescents up to 18 years.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single dose toxicity, phototoxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and juvenile toxicity.

Effects observed in repeat-dose toxicity studies were mainly due to the exaggerated pharmacodynamic activity of rivaroxaban. In rats, increased IgG and IgA plasma levels were seen at clinically relevant exposure levels.

In rats, no effects on male or female fertility were seen. Animal studies have shown reproductive toxicity related to the pharmacological mode of action of rivaroxaban (e.g. haemorrhagic

complications). Embryo-foetal toxicity (post-implantation loss, retarded/progressed ossification, hepatic multiple light coloured spots) and an increased incidence of common malformations as well as placental changes were observed at clinically relevant plasma concentrations. In the pre- and post-natal study in rats, reduced viability of the offspring was observed at doses that were toxic to the dams.

Rivaroxaban was tested in juvenile rats up to 3-month treatment duration starting at postnatal day 4 showing a non dose-related increase in periinsular haemorrhage. No evidence of target organ-specific toxicity was seen.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Cellulose microcrystalline, Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, Hypromellose, Sodium laurilsulfate, Magnesium stearate, Titanium dioxide (E171), Iron oxide red (E172), Macrogol 3350

Excipient(s) of significant effect:

Exalto-15

Sodium laurilsulfate 0.75 mg

Croscarmellose sodium 2.25 mg

Equivalent to 0.0113 m Eq of sodium (approximately 0.26 mg)

Lactose (as monohydrate) 16.32 mg

Equivalent to 15.505 mg Lactose

Exalto-20

Sodium laurilsulfate 1 mg

Croscarmellose sodium: 3 mg

Total sodium content: Equivalent to 0.0152 m Eq of sodium (approximately 0.35 mg)

Lactose (as monohydrate) 21.76 mg

Equivalent to 20.673 mg Lactose

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

36 months

Crushed tablets

Crushed rivaroxaban tablets are stable in water and in apple puree for up to 4 hours.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C in a dry place protected from light.

6.5 Nature and contents of container

Exalto-15

Cartons containing 30 film-coated tablets in PVC//Aluminium blister.

Exalto-20

Cartons containing 30 film-coated tablets in PVC//Aluminium blister.

Prescribing and dispensing conditions

Prescription only medicine - list I.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Crushing of tablets

Rivaroxaban tablets may be crushed and suspended in 50 mL of water and administered via a nasogastric tube or gastric feeding tube after confirming gastric placement of the tube. Afterwards, the tube should be flushed with water. Since rivaroxaban absorption is dependent on the site of active substance release, administration of rivaroxaban distal to the stomach should be avoided, as this can result in reduced absorption and thereby, reduced active substance exposure. After the administration of a crushed rivaroxaban 15 mg or 20 mg tablet, the dose should then be immediately followed by enteral feeding.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER/MANUFACTURERMarketing Authorisation Holder

Expha Ltd., Zeinenweg 4, 8405 Winterthur
Switzerland

Manufacturer

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
Marathonos Ave. 95, Pikermi Attiki, 19009
Greece

8. DATE OF REVISION OF THE TEXT

01/2024