

Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament Xarelto 1 mg/ml; 2,5 mg; 10 mg; 15 mg et 20 mg de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Xarelto 1 mg/ml; 2,5 mg; 10 mg; 15 mg et 20 mg (RMA version 12/2021).




XARELTO® (RIVAROXABAN)

1 MG/ML GRANULÉS POUR SUSPENSION BUVABLE; 2,5 MG; 10 MG; 15 MG ET 20 MG COMPRIMÉS PELLICULÉS

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

GUIDE DE PRESCRIPTION

	Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par Xarelto.
	Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour l'information complète : Lisez attentivement le RCP avant de prescrire Xarelto 1 mg/ml; 2,5 mg; 10 mg; 15 mg et 20 mg. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament ».

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les indications pour lesquelles le matériel RMA est d'application :

- Xarelto 2,5 mg :
 - Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques.
 - Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.
- Xarelto 10 mg :
 - Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).
- Xarelto 15 mg et 20 mg (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 \geq 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 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).
- Xarelto 15 mg (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.
- Xarelto 20 mg (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 plus de 50 kg, après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale.
- Xarelto 1 mg/ml:
 - Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention des récurrences sous forme d'ETE, chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons et les jeunes enfants, les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale.

L'autre indication de Xarelto pour laquelle le matériel RMA n'est pas d'application :

- Xarelto 10 mg : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

GUIDE D'INFORMATION POUR LE PRESCRIPTEUR

Le guide d'information pour le prescripteur contient des recommandations pour l'utilisation de Xarelto afin de minimiser le risque de saignements pendant le traitement par Xarelto. Le guide d'information pour le prescripteur ne remplace pas le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Xarelto. Avant toute prescription, veuillez également lire le RCP de Xarelto.

CARTE DE SURVEILLANCE PATIENT

Chaque patient à qui Xarelto est prescrit, reçoit une carte de surveillance du patient. Cette carte de surveillance du patient est fournie avec l'emballage du produit. Les implications du traitement anticoagulant doivent être expliquées. En outre, l'importance de l'observance du traitement, les signes d'hémorragie et les cas où il est nécessaire de consulter un médecin doivent être abordés avec le patient ou les soignants.

La carte de surveillance du patient fournit des informations aux médecins, ainsi qu'aux dentistes, sur le traitement anticoagulant du patient et contient les coordonnées de la personne à prévenir en cas d'urgence.

Il doit être demandé au patient d'avoir sa carte de surveillance patient en permanence sur lui et de la présenter à tout professionnel de la santé. La carte de surveillance patient se trouve dans l'emballage de Xarelto 1 mg/ml; 2,5 mg; 10 mg; 15 mg et 20 mg.

Concernant l'utilisation de Xarelto 1 mg/ml granulés pour suspension buvable chez les enfants, veuillez noter que le code QR qui se trouve sur la carte de surveillance du patient permet d'accéder à une vidéo éducative sur la manière de préparer et d'administrer la suspension buvable.

RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES

La prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire

La posologie recommandée pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire est de 20 mg une fois par jour.

SCHÉMA POSOLOGIQUE



Traitement continu



Xarelto® 20 mg 1 fois par jour*

PRENDRE PENDANT LES REPAS

*Voir ci-dessous le schéma posologique recommandé pour les patients atteints de fibrillation atriale et d'insuffisance rénale modérée ou grave.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine 15 - 29 ml/min.), la posologie recommandée est de 15 mg une fois par jour. Xarelto doit donc être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15 - 29 ml/min) et n'est pas recommandée chez les patients présentant une clairance de la créatinine <15 ml/min. Chez les patients insuffisants rénaux recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Xarelto doit être utilisé avec prudence.

Durée du traitement :

Xarelto doit être poursuivi à long terme tant que les bénéfices en termes de prévention des AVC l'emportent sur le risque hémorragique éventuel.

Oubli d'une dose :

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre immédiatement le comprimé de Xarelto oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain, à raison d'un comprimé par jour. Ne pas doubler la dose sur l'espace d'une journée pour compenser une dose oubliée.

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 de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto 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.

Patients bénéficiant d'une cardioversion :

Xarelto 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 Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate.

Avant la cardioversion et pour tous les patients, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto 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.

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention secondaire de la TVP et de l'EP chez les patients adultes et pédiatriques

Les patients adultes :

Les patients adultes sont traités initialement par Xarelto 15 mg, **deux fois par jour**, pendant les trois premières semaines. Après ce traitement initial, la posologie sera de Xarelto 20 mg **une fois par jour** pour le traitement continu.

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 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 Xarelto 10 mg en **une prise quotidienne**, la dose de 20 mg de Xarelto en **une prise quotidienne** doit être envisagée.

Xarelto 10 mg n'est **pas** recommandé durant les six premiers mois de traitement d'une TVP ou d'une EP.



Les patients pédiatriques :

Chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à <18 ans, le traitement par Xarelto avec la formulation la plus appropriée doit être instauré après ≥ 5 jours de traitement anticoagulant initial par héparine administrée par voie parentérale. La dose dépend du poids corporel.

Chez les patients pédiatriques comprenant les nouveau-nés jusqu'à l'âge de <6 mois, nés à ≥ 37 semaines de grossesse, pesant $\geq 2,6$ kg et ayant reçu ≥ 10 jours de nutrition orale, le traitement par Xarelto sous forme de suspension buvable doit être instauré après ≥ 5 jours de traitement anticoagulant initial par héparine administrée par voie parentérale. La dose dépend du poids corporel.

Chez les enfants et les adolescents pesant ≥ 30 kg, Xarelto sous forme de comprimés (15 mg pour les enfants 30 - <50 kg, 20 mg pour les enfants ≥ 50 kg) ou de suspension buvable peut être administré une fois par jour. La dose dépend du poids corporel.

Chez les enfants et les adolescents dont le poids corporel est compris entre 2,6 kg et <30,0 kg, seule la suspension buvable doit être utilisée. La dose et la fréquence d'administration dépendent du poids corporel.

Si la suspension buvable est prescrite, il doit être conseillé au patient ou au soignant de lire attentivement et de respecter scrupuleusement les instructions d'utilisation qui se trouvent dans la boîte de Xarelto granulés pour suspension buvable. Les instructions d'utilisation explique comment préparer et prendre ou administrer Xarelto suspension buvable. La carte de surveillance du patient fournie avec la suspension buvable contient également un code QR qui renvoie à une vidéo éducative pour la préparation et l'administration de la suspension buvable.

Il est recommandé d'indiquer au patient ou au soignant la seringue bleue (doseur de liquide) à utiliser, afin de garantir l'administration du volume correct.

Si la suspension buvable est prescrite, le prescripteur doit rappeler au patient ou au soignant le volume de la dose individuelle ajustée en fonction du poids et la fréquence d'administration. Lors de la délivrance du médicament au patient ou au soignant, le prestataire de soins (le pharmacien, par exemple) doit noter la dose prescrite sur la face extérieure de la boîte en carton.

Dose recommandée pour l'utilisation de Xarelto chez les patients pédiatriques, depuis les nouveau-nés nés à terme (après au moins 10 jours d'alimentation orale et pesant au moins 2,6 kg) jusqu'aux enfants âgés de moins de 18 ans

Forme pharmaceutique	Poids corporel [kg]		Schéma (1mg de rivaroxaban = 1ml de suspension)			Dose quotidienne totale (1 mg=1 ml)	Seringue bleue appropriée
	Min	Max	1 fois par jour	2 fois par jour	3 fois par jour		
Suspension buvable	2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
	3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
	4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
	5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
	7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
	8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
	9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
	10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
	12	< 30		5 mg		10 mg	5 ml ou 10 ml
Comprimés ou suspension orale	30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
	≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml

Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose régulièrement réévaluée, en particulier chez les enfants pesant moins de 12 kg, afin de s'assurer du maintien de la dose thérapeutique.

L'utilisation n'est pas recommandée chez les enfants âgés de < 6 mois qui :

- Sont nés à moins de 37 semaines de gestation, ou
- Pèsent moins de 2,6 kg, ou
- Ont reçu moins de 10 jours d'alimentation orale

car la dose de Xarelto ne peut pas être déterminée de manière fiable parmi ces populations de patients et n'a pas été étudiée.

Patients insuffisants rénaux :

Les patients adultes :

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 – 49 ml/ min.) ou sévère (clairance de la créatinine 15 - 29 ml/min.) et traités pour une TVP aiguë, une EP aiguë et en prévention des récurrences de TVP et d'EP, la posologie recommandée est de Xarelto 15 mg deux fois par jour pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la posologie recommandée est de Xarelto 20 mg une fois par jour. Une diminution de la posologie de 20 mg une fois par jour à 15 mg une fois par jour ne sera envisagée que lorsque le risque hémorragique du patient est estimé supérieur au risque de récurrence de TVP et d'EP. La recommandation en faveur de la posologie de 15 mg est fondée sur la modélisation pharmacocinétique et n'a pas fait l'objet d'études cliniques.

Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15 – 29 ml/min) et n'est pas recommandée chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 ml/min. Si la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour, (après ≥6 mois de traitement) une adaptation de celle-ci n'est pas nécessaire.

Chez les patients insuffisants rénaux* recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Xarelto doit être utilisé avec prudence.

Les patients pédiatriques :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les enfants âgés de ≥ 1 an atteints d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m²), selon les données disponibles pour les adultes et les données limitées disponibles chez les patients pédiatriques.

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

Chez les enfants âgés de < 1 an, une estimation de la créatinine sérique plutôt que du DFG est utilisée.

Xarelto n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 1 an dont le taux de créatinine sérique se situe au-dessus du 97,5^e percentile, car aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.2 du RCP Granulés pour suspension buvable pour les valeurs de référence).

Durée du traitement :

Les patients adultes :

Un traitement de courte durée (≥ 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.

Les patients pédiatriques :

Tous les enfants, à l'exception de ceux âgés de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter.

Le traitement avec Xarelto doit être poursuivi pendant au moins 3 mois. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 12 mois si cela s'avère cliniquement nécessaire. 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.

Enfants âgés de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter.

Le traitement avec Xarelto doit être poursuivi pendant au moins 1 mois. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 3 mois si cela s'avère cliniquement nécessaire. Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement au-delà de 1 mois doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.

Oubli d'une dose :

Les patients adultes :

Période de traitement à deux prises par jour (15 mg 2x/j pendant les 3 premières semaines) :

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre immédiatement le comprimé Xarelto oublié afin de bien atteindre la dose de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le jour suivant, il doit continuer à prendre 15 mg deux fois par jour comme d'habitude.

Période de traitement à une prise par jour (après les trois premières semaines) : En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre immédiatement le comprimé Xarelto oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain, à raison d'un comprimé par jour. Ne pas doubler la dose sur l'espace d'une journée pour compenser une dose oubliée.

Les patients pédiatriques :

Schéma à une prise par jour

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 prescrit. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

*Atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-49 ml/min) pour Xarelto® 10 mg.

Schéma à deux prises par jour

Si le patient oublie la dose du matin, il doit prendre la dose oubliée immédiatement après s'en être rendu compte et celle-ci peut être prise au même moment que la dose du soir. Si c'est la dose du soir qui est oubliée, elle ne peut être prise que ce soir-là.


Schéma à trois prises par jour

Si le médicament est pris trois fois par jour, à des intervalles d'environ 8 heures, le patient doit simplement prendre la dose suivante telle que prévue, sans compensation de la dose oubliée.


Le jour suivant, l'enfant doit continuer son schéma quotidien habituel à une, deux ou trois prises.

Prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques


SCHÉMA POSOLOGIQUE



Durée de traitement adaptée à chaque patient



Xarelto® 2,5 mg deux fois par jour



XARELTO® 2,5 MG: PRENDRE AU COURS OU EN DEHORS DES REPAS

Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'acide acétylsalicylique (AAS).

Chez les patients ayant bénéficié d'une procédure de revascularisation réussie (chirurgicale ou endovasculaire, procédures hybrides incluses) d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique, le traitement ne doit pas être instauré avant que l'hémostase soit obtenue (voir aussi rubrique 5.1 du RCP).

Patients insuffisants rénaux :

Aucun ajustement posologique ne s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 – 49 ml/min). Xarelto sera utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15 – 29 ml/min) et son utilisation est déconseillée chez les patients ayant une clairance de la créatinine <15 ml/min.

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

Durée du traitement :

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

Administration concomitante avec un traitement antiplaquettaire :

Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire.

Autres mises en garde et précautions chez les patients présentant une MC/MAP :

Chez les patients à haut risque d'événements ischémiques présentant une MC/MAP, l'efficacité et la sécurité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour ont été évaluées en association avec l'AAS.

Chez les patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique, l'efficacité et la sécurité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour ont été évaluées en association avec l'agent antiplaquettaire AAS seul ou avec l'AAS plus clopidogrel utilisé sur une courte durée. Si elle est nécessaire, la bithérapie antiplaquettaire avec le clopidogrel doit être de courte durée ; une bithérapie antiplaquettaire de longue durée doit être évitée.

Les patients ayant bénéficié d'une procédure de revascularisation réussie (chirurgicale ou endovasculaire, procédures hybrides incluses) d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique, étaient autorisés à recevoir en complément une dose standard de clopidogrel une fois par jour pendant 6 mois au maximum. (voir aussi rubrique 5.1 du RCP).

Ce traitement en association avec d'autres agents antiplaquettaires, comme le prasugrel ou le ticagrelor, n'a pas été étudié et n'est donc pas recommandé.

Un traitement concomitant des MC/MAP au moyen de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour et d'AAS est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ou lacunaire, ou de tout type d'AVC dans le mois précédent. Le traitement par Xarelto 2,5 mg doit être évité chez les patients présentant des antécédents d'AVC ou d'AIT et recevant une bithérapie antiplaquettaire.

L'association de Xarelto et d'AAS doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de MC/ MAP :

- ≥ 75 ans. Le rapport bénéfice-risque du traitement doit être évalué au cas par cas, de façon régulière.
- ayant un faible poids corporel (<60 kg).
- chez les patients présentant une MC avec insuffisance cardiaque symptomatique sévère. Les données de l'étude indiquent que ces patients pourraient tirer moins de bénéfice avec un traitement par Xarelto (voir rubrique 5.1 du RCP pour plus de précisions).


Oubli d'une dose :


En cas d'oubli d'une dose, le patient poursuivra le traitement conformément aux recommandations en prenant une dose normale de Xarelto 2,5 mg à l'heure prévue. Ne pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

Prévention des évènements athérombotiques chez les patients adultes présentant un syndrome coronarien aigu (SCA) et une élévation des biomarqueurs cardiaques

SCHÉMA POSOLOGIQUE

Durée de traitement adaptée à chaque patient

 Xarelto® 2,5 mg deux fois par jour

 **XARELTO® 2,5 MG: PRENDRE AU COURS OU EN DEHORS DES REPAS**

En plus de Xarelto 2,5 mg, les patients doivent recevoir une dose quotidienne de 75-100 mg d'acide acétylsalicylique (AAS) ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg AAS associée soit à une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel soit à une dose quotidienne standard de ticlopidine.

La dose recommandée de Xarelto est de 2,5 mg deux fois par jour, en instaurant le traitement le plus rapidement possible après la stabilisation du premier SCA mais au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment normalement prévu pour l'arrêt du traitement anticoagulant par voie parentérale.

Patients insuffisants rénaux :

Aucun ajustement posologique ne s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 – 49 ml/min). Xarelto sera utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15 – 29 ml/min) et son utilisation est déconseillée chez les patients ayant une clairance de la créatinine <15 ml/min.

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

Durée du traitement :

La nécessité du traitement doit être régulièrement évaluée pour chaque patient en confrontant le risque d'évènement ischémique au risque hémorragique. La poursuite du traitement au-delà de 12 mois se fera au cas par cas, car nous disposons d'une expérience limitée jusqu'à 24 mois d'utilisation.

Administration concomitante avec un traitement antiplaquettaire :

Chez les patients présentant un évènement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'évènement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire.

Autres mises en garde et précautions chez les patients présentant un SCA :

Chez les patients ayant présenté récemment un SCA, l'efficacité et la sécurité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour ont été évaluées en association avec les agents antiplaquetitaires, l'AAS seul ou l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine.

Ce traitement en association avec d'autres agents antiplaquetitaires, comme le prasugrel ou le ticagrelor, n'a pas été étudié et n'est donc pas recommandé.

L'association de Xarelto et d'AAS ou d'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'un SCA :

- ≥ 75 ans. Le rapport bénéfice-risque du traitement doit être évalué au cas par cas, de façon régulière.
- ayant un faible poids corporel (<60 kg).

Traitement concomitant du SCA avec Xarelto et d'autres traitements antiplaquetitaires est contreindiqué chez les patients présentant des antécédents d'AVC ou AIT.

Oubli d'une dose :

En cas d'oubli d'une dose, le patient poursuivra le traitement conformément aux recommandations en prenant une dose normale de Xarelto 2,5 mg à l'heure prévue. Ne pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou

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

Durée du traitement :

La durée du traitement dépend du risque individuel de thrombo-embolie veineuse du patient, déterminé par le type d'intervention orthopédique.

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

Oubli d'une dose :

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

NECESSITE DE PRISE AU COURS DES REPAS



Xarelto 2,5 mg et 10 mg comprimés peut se prendre avec ou sans nourriture. **Xarelto 1 mg/ml granulés pour suspension buvable et les comprimés de Xarelto 15 mg et 20 mg doivent être pris par voie orale au cours d'un repas.** La prise de ces doses avec des aliments favorise l'absorption requise du médicament, garantissant ainsi une forte biodisponibilité orale.

Les patients adultes :

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

pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.

Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale.

Les patients pédiatriques :

Pour les enfants pesant ≥ 30 kg qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, Xarelto granulés pour suspension buvable doit être utilisé. Si la suspension buvable n'est pas immédiatement disponible, lorsque des doses de Xarelto 15 mg ou 20 mg sont prescrites, celles-ci peuvent être fournies en écrasant le comprimé à 15 mg ou 20 mg et en le mélangeant avec de l'eau ou de la compote de pommes, juste avant l'utilisation et administration par voie orale.

La suspension buvable et le comprimé écrasé de Xarelto peuvent être administrés via la sonde de nutrition gastrique ou nasogastrique. La mise en place correcte de la sonde dans l'estomac doit être confirmée avant l'administration de Xarelto. L'administration de Xarelto à distale de l'estomac doit être évitée.

GESTION PERIOPERATOIRE

Si une procédure invasive ou une intervention chirurgicale est nécessaire :

- l'administration de Xarelto 10/15/20 mg comprimés et Xarelto 1 mg/ml granulés pour suspension buvable doit être interrompue au moins 24 heures avant l'intervention si possible, en s'appuyant sur le jugement clinique du médecin
- l'administration de Xarelto 2,5 mg doit être interrompue au moins 12 heures avant l'intervention, si possible, en s'appuyant sur le jugement clinique du médecin.

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

Le traitement par Xarelto doit être réinstauré dès que possible après une procédure invasive ou une intervention chirurgicale, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être rétablie.

ANESTHESIE PERIDURALE/RACHIDIENNE OU PONCTION LOMBAIRE/PERIDURALE

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 devra évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique.

Des recommandations spécifiques par indication :

- Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire.

- Traitement des TVP et des EP, et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.

- Traitement des TVP et prévention des récurrences sous forme de TVP chez les patients pédiatriques.

Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du Xarelto 15 mg et 20 mg comprimés chez les adultes ni avec l'utilisation de Xarelto chez les enfants dans ces situations. Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/ périurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par Xarelto, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte.

Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter périurale ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du Xarelto 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 base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter périurale, il doit s'écouler au moins 2 fois la demi-vie du produit, c'est-à-dire, chez les patients jeunes adultes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de Xarelto (voir rubrique 5.2 du RCP).

Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de Xarelto. En cas de ponction traumatique, la prise de Xarelto 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 Xarelto. Dans ce cas, il convient d'arrêter le Xarelto et d'envisager une anticoagulation parentérale à courte durée d'action.

- Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/ périurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par Xarelto, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte.

Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter périurale ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du Xarelto est estimé faible (voir rubrique 5.2 du RCP).

Au moins 18 heures doivent s'écouler après la dernière prise de Xarelto avant de retirer un cathéter périurale. Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de Xarelto. En cas de ponction traumatique, la prise de Xarelto doit être retardée de 24 heures.

- Prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.

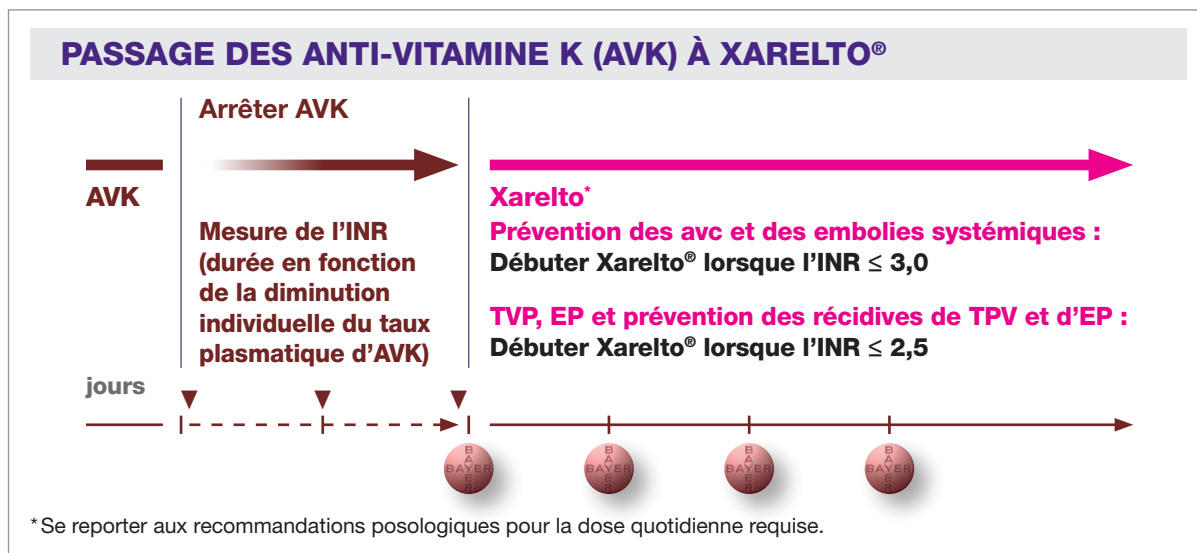
- Prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques.

Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation de Xarelto 2,5 mg avec des agents antiplaquettaires dans ces situations. Les anti-agrégants plaquettaires doivent être arrêtés comme préconisé dans les résumés des caractéristiques du produit de ces médicaments.

Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/ périurale ou d'une ponction lombaire chez les patients recevant un traitement par Xarelto, le profil pharmacocinétique du Xarelto doit être pris en compte.

Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter périurale ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du Xarelto est estimé faible (voir rubrique 5.2 du RCP). Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu.

PASSAGE DES ANTI-VITAMINE K (AVK) A XARELTO

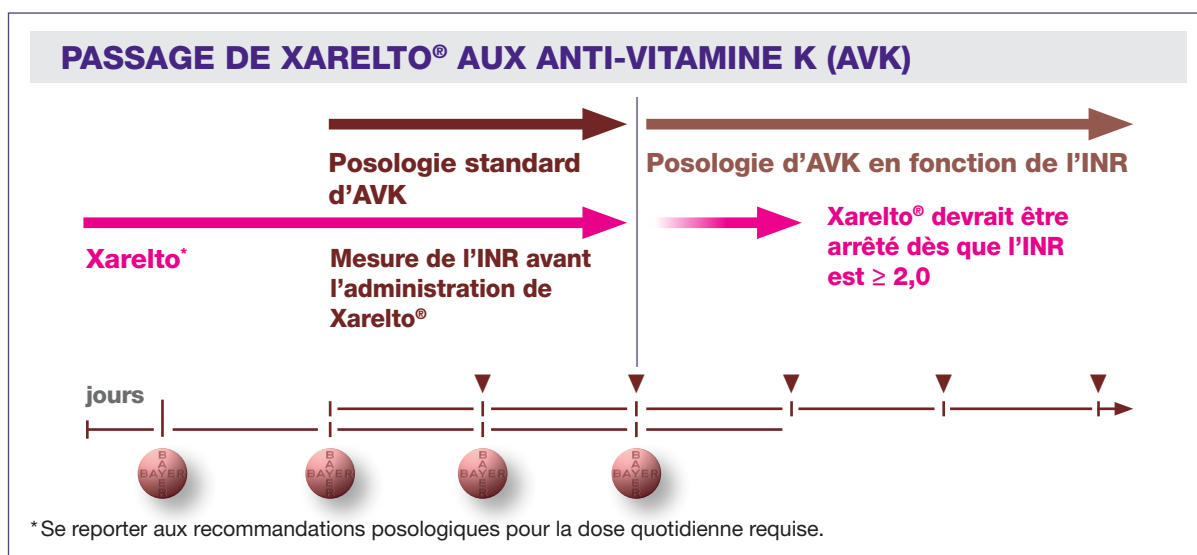


Chez les patients traités **en prévention des AVC et des embolies systémiques**, le traitement par AVK doit être interrompu et le traitement par Xarelto doit être instauré lorsque **l'INR est $\leq 3,0$** .

Chez les patients traités pour **une TVP, une EP et en prévention des récurrences de TVP et d'EP**, le traitement par AVK doit être interrompu et le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que **l'INR est $\leq 2,5$** .

La mesure de l'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisée à cette fin. Le traitement par Xarelto seul ne nécessite pas de surveillance des paramètres de coagulation en routine.

PASSAGE DE XARELTO AUX ANTI-VITAMINE K (AVK)



Il est important d'assurer une anticoagulation adéquate tout en réduisant le risque hémorragique pendant la transition vers l'autre traitement.

Les patients adultes et pédiatriques :

En cas de passage à un AVK, Xarelto et l'AVK doivent être administrés conjointement jusqu'à ce que **l'INR soit $\geq 2,0$** . Pendant les deux premiers jours de la période de transition, la posologie initiale standard de l'AVK doit être utilisée, ensuite la posologie de l'AVK doit être définie en fonction de la mesure de l'INR.

La mesure de l'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, **l'INR doit être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose mais avant la dose suivante de Xarelto.** Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues à partir de 24 heures après la dernière dose.

Les patients pédiatriques :

Les enfants qui passent de Xarelto à un AVK ont besoin de poursuivre Xarelto pendant 48 heures après la première dose d'AVK. Après 2 jours d'administration concomitante, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante prévue de Xarelto. Il est conseillé de poursuivre l'administration conjointe de Xarelto et d'AVK jusqu'à ce que la valeur de l'INR soit $\geq 2,0$.

PASSAGE DES ANTICOAGULANTS PARENTERAUX A XARELTO

- Patients sous traitement parentéral avec un schéma posologique fixe, comme une héparine à bas poids moléculaire (HBPM) : il faut arrêter le médicament parentéral et débuter Xarelto 0 à 2 heures avant le moment prévu pour l'administration suivante du médicament parentéral.
- Patients recevant un anticoagulant parentéral administré en continu, par exemple de l'héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse : initiez le traitement par Xarelto au moment de l'arrêt de l'anticoagulant parentéral.

PASSAGE DE XARELTO AUX ANTICOAGULANTS PARENTERAUX

La première dose de l'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure où la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise.

POPULATIONS PRÉSENTANT UN RISQUE HÉMORRAGIQUE POTENTIELLEMENT ACCRU

Comme d'autres anticoagulants, Xarelto peut augmenter le risque hémorragique.

Par conséquent, l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients :

- présentant un saignement évolutif cliniquement significatif.
- présentant une lésion ou maladie associée à un risque accru de saignement majeur, telle qu'un ulcère gastro-intestinal en cours ou récent, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, une lésion cérébrale ou rachidienne récente, une chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, une hémorragie intracrânienne récente, des varices oesophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, des anévrysmes vasculaires ou des anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.
- sous traitement concomitant par tout autre agent anticoagulant, par exemple, héparine nonfractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, apixaban, etc.) sauf en cas de relais par un anticoagulant ou inversement, ou en cas d'administration d'une HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.
- présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque hémorragique cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques ayant un score de Child Pugh de classe B ou C.

Personnes âgées : Le risque de saignement augmente avec l'âge.

Plusieurs sous-groupes de patients présentent un risque hémorragique accru et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter les signes et symptômes de complications hémorragiques. Chez ces patients, la décision d'instaurer le traitement doit être prise après avoir mis en balance le bénéfice du traitement avec le risque d'hémorragie.

- Patients atteints d'insuffisance rénale :

Pour les patients adultes, se reporter aux « recommandations posologiques » applicables aux patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 – 49 ml/min.) ou sévère (clairance de la créatinine 15 - 29 ml/min.). Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min et chez les patients insuffisance rénale* recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. L'utilisation de Xarelto est déconseillée chez les patients présentant une clairance de la créatinine <15 ml/min.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les enfants âgés de ≥ 1 an atteints d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m²). Xarelto n'est pas recommandé chez les enfants âgés de 1 an ou plus atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire <50 mL/min/1,73 m²).

Xarelto n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 1 an dont le taux de créatinine sérique se situe au-dessus du 97,5e percentile, car aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.2 du RCP Granulés pour suspension buvable pour les valeurs de référence).

- Patients recevant simultanément d'autres médicaments :

- Antifongiques azolés systémiques (par exemple kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) ou inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir) : l'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée.

- La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique, les antiagrégants plaquettaires ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN).

- Patients présentant un SCA et patients présentant une MC/MAP : Les patients traités par Xarelto et des agents antiplaquettaires ne doivent recevoir un traitement concomitant par des AINS que si le bénéfice prévaut sur le risque de saignement.

- L'interaction avec l'érythromycine, la clarithromycine ou 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 atteints d'insuffisance rénale : voir ci-dessus).

Des études d'interaction n'ont été menées que chez l'adulte. L'ampleur des interactions dans la population pédiatrique est inconnue. Les avertissements ci-dessus doivent également être pris en compte pour la population pédiatrique.

- Patients présentant d'autres facteurs de risque hémorragique, tels que :

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

- asyndromes 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, œsophagite, gastrite et reflux gastro-œsophagien)
- 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 Xarelto.

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

*Atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-49 ml/min) pour Xarelto 2,5 mg et 10 mg.

AUTRES CONTRE-INDICATIONS



Fertilité, grossesse et allaitement

Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par Xarelto.

Xarelto est également contre-indiqué en cas de hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

SURDOSAGE

En raison de l'absorption limitée, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu à des doses supra-thérapeutiques de Xarelto supérieures ou égales à 50 mg chez les adultes. Cependant, aucune donnée n'est disponible concernant les doses suprathérapeutiques chez les enfants.

Une diminution de la biodisponibilité relative a été identifiée chez les enfants 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. Un agent de réversion spécifique 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 pourra être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage.

En cas de survenue d'une complication hémorragique chez un patient recevant Xarelto, l'administration suivante de Xarelto devra être différée ou le traitement devra être interrompu, le cas échéant.

La prise en charge personnalisée de l'hémorragie pourra inclure :

- un traitement symptomatique, par exemple une compression mécanique, une intervention chirurgicale, le remplacement des fluides corporels;
- un soutien hémodynamique; transfusion de produits ou de composants sanguins;
- 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), 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 Xarelto est très limitée.

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

TEST DE LA COAGULATION

Bien que le traitement par Xarelto ne requière pas la surveillance des paramètres de coagulation en routine, la mesure des concentrations plasmatiques de Xarelto peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition à Xarelto peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence. Des tests anti-facteur Xa étalonnés avec Xarelto sont disponibles dans le commerce pour mesurer les concentrations de rivaroxaban. En cas d'indication clinique, le statut hémostatique peut être évalué en mesurant le temps de Quick (TQ) à l'aide de la néoplastine, selon le procédé décrit dans le RCP.

Les valeurs des tests de coagulation suivants sont augmentées : TQ, aPTT (temps d'activation partielle de la thromboplastine) et INR calculé (international normalized ratio). En particulier, la mesure de l'INR a été mise au point pour mesurer les effets des AVK sur le TQ et n'est par conséquent, pas appropriée pour mesurer l'activité de Xarelto. Les décisions relatives à la posologie ou au traitement ne doivent pas être prises sur base des résultats de l'INR, sauf lorsqu'il s'agit de passer du Xarelto aux AVK comme décrit précédemment.

AAS, Acide Acétylsalicylique; AINS, Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens; AVK, Anti-Vitamine K; DFG, Débit de Filtration Glomérulaire; EP, Embolies Pulmonaires; ETEV, Événements Thromboemboliques Veineux; HBPM, Héparine à Bas Poids Moléculaire; HNF, Héparine Non-Fractionnée; ICP, Intervention Coronaire Percutanée; INR, Rapport International Normalisé; MAP, Maladie Artérielle Périphérique; MC, Maladie Coronarienne (MC); RCP, Résumé des Caractéristiques du Produit; SCA, Syndrome Coronarien Aigu; TVP, Thromboses Veineuses Profondes; VIH, Virus de l'Immunodéficience Humaine.

Notification des effets indésirables.

Pour la Belgique :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Xarelto à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, www.afmps.be. La « fiche jaune papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01 ou encore par e-mail à: adr@afmps.be.

Pour le Luxembourg :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Xarelto au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, E-mail : crpv@chru-nancy.fr, Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 87 ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu, Tél. : (+352) 247-85592.

Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

Les effets indésirables liés à l'utilisation de Xarelto peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Bayer SA-NV par tél. au 02/535.63.93, par e-mail à drugsafety.belux@bayer.com ou par courrier ordinaire à l'adresse suivante : Bayer SA-NV, Local Pharmacovigilance, J.E. Mommaertslaan 14, 1831 Diegem.

APERÇU DE LA POSOLOGIE CHEZ LES ADULTES*

INDICATION ¹	POSOLOGIE ¹	POPULATIONS PARTICULIÈRES ¹
Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire ^a	Xarelto® 20 mg une fois par jour	Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine 15 - 49 ml/min ^b Xarelto® 15 mg une fois par jour ICP avec pose de stent Pour une durée maximale de 12 mois Xarelto® 15 mg une fois par jour Plus un inhibiteur du récepteur P2Y ₁₂ (p. ex. clopidogrel) ICP avec pose de stent Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine 30 - 49 ml/min ^b Xarelto® 10 mg une fois par jour Plus un inhibiteur du récepteur P2Y ₁₂ (p. ex. clopidogrel)
Traitement des TVP et EP ^c , et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez les adultes	Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP, jours 1 – 21 Xarelto® 15 mg deux fois par jour Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP, jour 22 et suivants Xarelto® 20 mg une fois par jour Prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP, mois 7 et suivants Xarelto® 10 mg une fois par jour Prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP, mois 7 et suivants Xarelto® 20 mg une fois par jour chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple <ul style="list-style-type: none"> • les patients présentant des comorbidités complexes • les patients qui ont développé des récurrences de TVP ou d'EP au cours d'un traitement préventif prolongé avec Xarelto 10 mg 	Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine 15 - 49 ml/min ^b Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP, jours 1 – 21 Xarelto® 15 mg deux fois par jour Ensuite, Xarelto® 15 mg une fois par jour , au lieu de Xarelto 20 mg une fois par jour, si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP Dans les cas où la dose recommandée est de Xarelto 10 mg une fois par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire
Prévention des ETEV chez les adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou	Xarelto® 10 mg une fois par jour	
Prévention des événements athérombotiques chez les adultes présentant une MC ou une MAP symptomatique à haut risque d'événements ischémiques	Xarelto® 2,5 mg deux fois par jour en combinaison avec 75 à 100 mg/jour d'acide acétylsalicylique	
Prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un SCA avec élévation des biomarqueurs cardiaques	Xarelto® 2,5 mg deux fois par jour en combinaison avec traitement antiplaquettaire standard (75 à 100 mg/jour d'acide acétylsalicylique seul ou 75 à 100 mg/jour d'acide acétylsalicylique en associée soit à une dose de 75 mg/jour de clopidogrel soit à une dose quotidienne standard de ticlopidine)	

XARELTO® 15 MG ET 20 MG DOIVENT ÊTRE PRIS AU COURS D'UN REPAS¹

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

*Pour la posologie dans le traitement de la ETEV et la prévention des récurrences chez les patients pédiatriques, veuillez vous référer au tableau des doses ajustées selon le poids corporel à la page 5.

^aPrésentant 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.

^bChez les patients avec une clairance de la créatinine 15 - 49 ml/min et chez les patients insuffisants rénaux recevant de façon concomitante d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, Xarelto doit être utilisé avec prudence.

^cXarelto 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.

Référence : 1. Xarelto (rivaroxaban) Résumé des caractéristiques du produit, tel qu'approuvé par la Commission européenne.