

Mesure additionnelle de réduction du risque de saignements : Guide de prescription de Xarelto 1mg/ml granulés pour SUSPENSION BUVABLE (rivaroxaban)

Ce guide a pour objectif de vous sensibiliser :

- au risque hémorragique au cours du traitement et fournit des recommandations sur la prise en charge de ce risque ;
- par rapport à la nécessité d'informer vos patients sur le risque supplémentaire d'erreur médicamenteuse, et ses conséquences, lié à la forme galénique : granulés pour suspension buvable, à la fois lors de la reconstitution et l'administration, si les instructions ne sont pas strictement respectées.

L'incidence des hémorragies est dose dépendante et dépend de l'état de la fonction rénale. Ce guide contient donc des informations nécessaires à la prise en charge des patients sous rivaroxaban pour réduire ce risque de saignements et notamment les messages clés concernant : les populations à haut risque de saignement, les recommandations pour la diminution des doses chez les populations à risque ou en cas de relais du traitement de/par rivaroxaban , la prise en charge des surdosages, l'utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation.

Les patients doivent recevoir des conseils pour la reconstitution et l'administration adéquates de la suspension orale. À cet effet, **des vidéos éducatives** destinées aux dispensateurs de soins, aidants et patients sont mises à disposition, de manière électronique, sur le site internet go.bayer.com/junior ou en flashant le QR code ci-contre :



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

Une carte de surveillance du patient est disponible dans chaque boîte de Xarelto. Rappelez à votre patient et son entourage/aidant qu'ils doivent la récupérer pour la conserver en permanence sur eux et la présenter aux professionnels de santé qu'ils seraient amenés à consulter.

Expliquez à votre patient et à son entourage/aidant le traitement et avertissez-les de l'importance de l'observance au traitement ainsi que des signes et symptômes de saignements qui doivent les alerter et les conduire à consulter un médecin.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Pour plus d'information sur Xarelto, consultez la base de données publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Sommaire

RIVAROXABAN 1 mg/mL granulés pour suspension buvable

1 - Informations et avertissements patients	p. 3
2 - Indication	p. 3
3 - Contre-indications	p. 4
4 - Risque hémorragique, populations et situations à haut risque de saignement	p. 4
5 - Recommandations de posologie et diminution de dose pour les populations à risque	p. 6
6 - Modalités de prise	p. 8
7 - Recommandations en cas de relais du traitement de/par le rivaroxaban	p. 9
8 - Prise en charge des surdosages	p. 10
9 - Utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation	p. 11

1 - INFORMATIONS ET AVERTISSEMENTS PATIENTS

Tous les patients doivent être informés :

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

Tous les parents/aidants des patients pédiatriques et tous les patients pédiatriques doivent être conseillés au sujet de la reconstitution et de l'administration de la suspension orale. Vous devez notamment rappeler à vos patients et leurs parents qu'une notice et des instructions d'utilisation sont disponibles dans chaque boîte de médicament et les inciter à en prendre connaissance. Visionnez ensemble au moins une fois dans son intégralité la vidéo (2 versions disponibles en fonction du poids du patient) correspondante sur le site internet go.bayer.com/junior ou en flashant le QR Code ci-contre :



Laissez suffisamment de temps à votre patient et ses parents/aidants pour prendre connaissance de ces informations et poser éventuellement des questions.

2 - INDICATION

Rivaroxaban 1 mg/mL granulés pour suspension buvable est indiqué dans le traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE_V) et prévention des récurrences sous forme d'ETE_V, 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.

La prescription initiale de rivaroxaban 1 mg/mL granulés pour suspension buvable pour cette indication est réservée aux médecins hospitaliers et doit s'accompagner d'une éducation thérapeutique spécifique réalisée par une équipe pluridisciplinaire (Avis de la Commission de la Transparence - Juin 2021).

3 - CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique [§] 6.1 du RCP.
- **Saignement évolutif cliniquement significatif.**
- **Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur.** Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, 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 § 4.2 du RCP) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir § 4.5 du RCP).
- **Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif,** y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir § 5.2 du RCP).
- **Grossesse et allaitement** (voir § 4.6 du RCP).

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

4.1 RISQUE HÉMORRAGIQUE

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

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

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

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

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

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

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

4.2 POPULATIONS À HAUT RISQUE DE SAIGNEMENTS

<p>Facteurs augmentant les taux plasmatiques de rivaroxaban majorant le risque de saignement</p> <p>⇔ FONCTION RENALE</p>	<p>=> traitement non recommandé si</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfants âgés de 1 an ou plus avec insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m²) • Enfants âgés de moins de 1 an avec un taux de créatinine sérique supérieur au 97,5^e percentile
<p>Interactions pharmacodynamiques</p>	<p><i>L'ampleur des interactions dans la population pédiatrique est inconnue, aussi les données recueillies chez les adultes et les avertissements du § 4.4 du RCP s'appliquent chez l'enfant.</i></p>
<p>Autres facteurs de risque hémorragique accru</p>	<p>=> traitement non recommandé, notamment en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis • Hypertension artérielle sévère non contrôlée • Rétinopathie vasculaire • Bronchectasie ou antécédent de saignements pulmonaires • Maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par ex. MICI, oesophagite, gastrite et RGO, cf. RCP).

4.3 SITUATIONS À RISQUE DE SAIGNEMENT

- **Gestion péri-opératoire**

Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise : **interrompre le traitement** sur évaluation clinique du médecin **au moins 24 heures avant** si possible.

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

Après le geste invasif ou chirurgical, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate, selon le médecin, soit obtenue : reprise du traitement dès que possible.

- **Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/rachidienne**, afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de ces procédures, le profil pharmacocinétique du rivaroxaban doit être pris en compte

Arrêter le rivaroxaban et envisager une anticoagulation parentérale à courte durée d'action.

Pathologies ou interventions associées à 1 risque hémorragique particulier

Patients atteints de cancer actif

= risque simultané plus élevé de saignements et de thrombose
=> **bénéfice individuel du traitement antithrombotique à évaluer par rapport au risque de saignement**, en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant ce traitement.
Rivaroxaban **contre-indiqué** : néoplasmes malins à haut risque de saignements.
Ces informations sont basées sur les données obtenues chez l'adulte.

Patients porteurs de valve artificielle et ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT)

=> Le traitement ne doit pas être utilisé
Ces informations sont basées sur les données obtenues chez l'adulte.

Pour une information complète et avant toute prescription du rivaroxaban dans ces situations, reportez-vous au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

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

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

5.1 INSUFFISANCE RENALE

- **Enfants âgés de 1 an ou plus 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 pour les adultes et les données limitées disponibles chez les patients pédiatriques.
- Le rivaroxaban **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.
- Le rivaroxaban **n'est pas recommandé** chez les enfants âgés de moins de 1 an présentant un **taux de créatinine sérique supérieur au 97,5^e percentile**, car aucune donnée clinique n'est disponible (se référer au RCP rivaroxaban 1mg/ml granulés pour suspension buvable pour les valeurs de référence).

5.2 POSOLOGIE

Pendant toute la durée du traitement

La dose et la fréquence d'administration sont déterminées **en fonction du poids corporel**.

Pour les patients dont le poids corporel est compris **entre au moins 2,6 kg et moins de 30 kg, seule la suspension buvable doit être utilisée** (se référer au tableau ci-dessous). Ne pas couper les comprimés de rivaroxaban ou utiliser des comprimés de plus faible dose dans le but de les administrer à des enfants pesant moins de 30 kg.

Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose régulièrement réévaluée, en particulier chez les enfants pesant moins de 12 kg, pour s'assurer du maintien de la dose thérapeutique. Les ajustements de dose doivent être faits uniquement sur la base de changements du poids corporel.

L'administration du rivaroxaban ne peut être déterminée de manière fiable dans les populations de patients suivantes où elle n'a pas été étudiée.

Elle **n'est donc pas recommandée** chez les enfants de moins de 6 mois qui :

- sont nés à moins de 37 semaines de gestation,
- ou qui pèsent moins de 2,6 kg
- ou ont reçu moins de 10 jours d'alimentation orale.

Dose de rivaroxaban recommandée chez les patients pédiatriques, pour les nouveau-nés nés à terme après au moins 10 jours d'alimentation orale et pesant plus de 2,6 kg : voir tableau ci-dessous

Rappel : 1 mg de rivaroxaban correspond à 1 mL de suspension pour la suspension buvable

Poids corporel [kg]		Schéma posologique nombre de prise(s) par jour			Dose totale par jour	Seringue bleue Adaptée en fonction du volume	Formulations à utiliser *SB : Suspension buvable
Min	Max	1/j	2/j	3/j			
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml	SB (kit PETIT format)
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml	SB (kit PETIT format)
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml	SB (kit GRAND format)
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml	SB (kit GRAND format)
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml	SB (kit GRAND format)
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml	SB (kit GRAND format)
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml	SB (kit GRAND format)
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml	SB (kit GRAND format)
12	< 30		5 mg		10 mg	5 ou 10 ml	SB (kit GRAND format)
30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml	SB (kit GRAND format) OU comprimé de 15 mg
≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml	SB (kit GRAND format) OU comprimé de 20 mg

Durée du traitement :

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

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 concernant 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.

- **Enfants âgés de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter :**

Le traitement 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.

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

- **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.**

- **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, le soir même de l'oubli. **Le patient ne doit pas prendre deux doses le lendemain matin.**

- **Schéma à trois prises par jour :**

En respectant des intervalles de prise 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.

6 - MODALITÉS DE PRISE

Rivaroxaban 1mg/ml granulés pour suspension buvable est pour usage **par voie orale**.

La suspension buvable doit être prise au cours de l'alimentation ou au cours des repas.

Rivaroxaban 1mg/ml granulés pour suspension buvable peut être administrée au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde de gastrostomie après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Il convient d'éviter l'administration du rivaroxaban en aval de l'estomac.

Chaque dose doit être immédiatement suivie par la prise d'une quantité de liquide type. Cette quantité de liquide type peut inclure le volume de liquide utilisé pour l'alimentation.

Dans le cas où le patient recrache 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 prise, on n'administrera pas de nouvelle dose et la dose suivante sera prise comme prévu.

Si la suspension buvable n'est pas immédiatement disponible, lorsque des doses de 15 mg ou de 20 mg de rivaroxaban sont prescrites, elles peuvent être préparées en écrasant le comprimé de 15 ou 20 mg et en le mélangeant avec de l'eau ou de la compote de pomme immédiatement avant l'utilisation et l'administration par voie orale.

Tous les parents/aidants des patients pédiatriques et tous les patients pédiatriques doivent être conseillés au sujet de la reconstitution et de l'administration de la suspension orale. Vous devez notamment rappeler à vos patients et leurs parents qu'une notice et des instructions d'utilisation sont disponibles dans chaque boîte de médicament et les inciter à en prendre connaissance. Visionnez ensemble au moins une fois dans son intégralité la vidéo (2 versions disponibles en fonction du poids du patient) correspondante sur le site internet go.bayer.com/junior ou en flashant le QR Code ci-contre :



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

ANTI-VITAMINE K (AVK) => RIVAROXABAN

Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu ; le traitement par rivaroxaban peut être instauré une fois que **l'INR est $\leq 2,5$** .

Arrêt des AVK

Mesure de l'INR
(durée dépendant de la diminution individuelle des concentrations plasmatiques d'AVK)



Se reporter aux recommandations posologiques pour la dose quotidienne requise.

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

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

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

RIVAROXABAN => ANTI-VITAMINE K (AVK)

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

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

Les enfants qui passent du rivaroxaban à un AVK ont besoin de poursuivre le rivaroxaban pendant 48 heures après la première dose d'AVK. Après 2 jours d'administration concomitante, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante prévue de rivaroxaban. Il est conseillé de poursuivre l'administration conjointe du rivaroxaban et d'AVK jusqu'à ce que la valeur de **l'INR soit $\geq 2,0$** . Une fois que le rivaroxaban a été arrêté, l'INR peut être mesuré de manière fiable 24 heures après la dernière dose.

ANTICOAGULANTS PARENTÉRAUX => RIVAROXABAN

- *Patients recevant un anticoagulant parentéral administré en continu, tel que l'héparine non fractionnée en intraveineuse* : arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par le rivaroxaban au moment de l'arrêt de l'anticoagulant parentéral.
- *Patients recevant un médicament anticoagulant selon un schéma posologique fixe, tel que les HBPM* : arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par le rivaroxaban 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral.

RIVAROXABAN => ANTICOAGULANTS PARENTÉRAUX

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

8 - PRISE EN CHARGE DES SURDOSAGES

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

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

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

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

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

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

* L'andexanet α n'est pas commercialisé en France en date du 03/02/2022

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

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

La prise en charge personnalisée du saignement peut inclure :

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

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

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

9 - UTILISATION DES TESTS DE LA COAGULATION ET LEUR INTERPRÉTATION

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

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

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

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

Chez les patients pédiatriques qui présentent des ETEV aigus et reçoivent du rivaroxaban ajusté en fonction du poids corporel induisant une exposition similaire à celle observée chez les adultes présentant une TVP et recevant une dose de 20 mg une fois par jour, les concentrations moyennes géométriques (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 ci-dessous :

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

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

Intervalles de temps								
1x/j.	N	aucune donnée						
2x/j.	N	6 mois à < 2 ans	N	2 à < 6 ans		6 à < 12 ans		
2,5-4 h post	2	n.c.	38	171,8 [70,7-438]	36	145,4 [46,0-343]		
10-16 h post	3	10,7 [n.c.-n.c.]	37	22,2 [0,25-127]	33	26,0 [7,99-94,9]		
3x/j.	N	0 à < 6 mois	N	6 mois à < 2 ans	N	0 à < 2 ans	N	2 à < 6 ans
0,5-3 h post	12	108,0 [19,2-320]	13	114,3 [22,9-346]	25	111,2 [22,9-320]	5	164,7 [108-283]
7-8 h post	11	16,1 [1,03-33,6]	112	21,4 [10,5-65,6]	23	18,7 [10,1-36,5]	3	33,2 [18,7-99,7]

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

Les tests d'hémostase suivants, TCA, HepTest, TQ sont également modifiés par le rivaroxaban de façon dose-dépendante.

La mesure de l'INR n'est pas adaptée pour mesurer l'activité anticoagulante du rivaroxaban. Les décisions relatives à la posologie ou au traitement ne doivent pas être prises sur la base des résultats du dosage de l'INR, sauf lorsqu'il s'agit de passer du rivaroxaban aux AVK comme décrit précédemment.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT / MENTIONS LÉGALES

Pour plus d'informations sur ce médicament et avant toute prescription, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant le QR code ou directement sur la base de données publiques des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur le site Bayer (<http://www.bayer.fr>). Les mentions légales peuvent vous être remises sur demande au format papier ou électronique.

Xarelto 1mg/ml granulés pour suspension buvable



VIDÉOS ÉDUCATIONNELLES

Consultez les vidéos éducationnelles pour la préparation et l'administration de Xarelto 1 mg/ml granulés pour suspension buvable, élaborées dans le cadre des mesures additionnelles de réduction du risque d'erreur médicamenteuse lors de la reconstitution ou de l'administration.

Ces vidéos éducationnelles sont destinées aux dispensateurs de soins, aidants et patients et sont mises à disposition, de manière électronique, sur le site internet go.bayer.com/junior ou en flashant le QR code ci-contre.

Il existe 2 vidéos en fonction de la présentation de Xarelto 1 mg/mL granulés pour suspension buvable : l'une dédiée aux enfants pesant moins de 4kg et l'autre pour les enfants pesant 4kg ou plus.



Bayer HealthCare SAS
Division Pharmaceuticals
Parc Eurasanté
220 avenue de la Recherche
59120 LOOS
www.bayer.fr
Standard : 03 28 16 34 00
Info Med / Pharmacovigilance (N° Vert) : 0 800 87 54 54

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT / MENTIONS LÉGALES

Pour plus d'informations sur ce médicament et avant toute prescription, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant le QR code ou directement sur la base de données publique des médicaments pour Xarelto 10, 15, 20 mg comprimés pelliculés (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou le site de la Commission Européenne pour Xarelto 2,5 mg (<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h472.htm>) et sur le site Bayer (<http://www.bayer.fr>). Les mentions légales peuvent vous être remises sur demande au format papier ou électronique.

**Xarelto 10, 15 et 20 mg
comprimés pelliculés**



**Xarelto 2,5 mg
comprimé pelliculé**



Bayer HealthCare SAS
Division Pharmaceuticals
Parc Eurasanté
220 avenue de la Recherche
59120 LOOS
www.bayer.fr
Standard : 03 28 16 34 00

Info Med / Pharmacovigilance (N° Vert) : 0 800 87 54 54

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

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

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

Intervalles de temps	1x/j.	12 à < 18 ans	N	6 à < 12 ans	2x/j.	2 à < 6 ans	6 mois à < 2 ans	se reporter à la MARR pédiatrique en fin de document	10-16 h post	33	26,0 [7,99-94,9]	37	22,2 [0,25-12]	3x/j.	N	2 à < 6 ans	0 à < 2 ans	se reporter à la MARR pédiatrique en fin de document	0,5-3 h post	5	164,7 [108-283]	33,2 [18,7-99,7]	7-8 h post	3

1x/j. = une fois par jour ; 2x/j. = deux fois par jour ; 3x/j. = trois fois par jour ;

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

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

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

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

La prise en charge personnalisée du saignement peut inclure :

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

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

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

9 - UTILISATION DES TESTS DE LA COAGULATION ET LEUR INTERPRÉTATION

Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de contrôle biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence. Dans ces situations, la concentration plasmatique de rivaroxaban peut être mesurée au moyen d'un test anti-Xa. Des kits de dosage anti-Xa spécifiques au rivaroxaban sont disponibles dans certains centres hospitaliers.

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

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

Pédiatrie

Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais du rivaroxaban par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que le rivaroxaban peut contribuer à l'élévation de l'INR. Les enfants qui passent du rivaroxaban à un AVK doivent poursuivre le rivaroxaban pendant 48 heures après la première dose d'AVK. Après 2 jours d'administration concomitante, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante. Après 2 jours de rivaroxaban.

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

ANTICOAGULANTS PARENTÉRAUX => RIVAROXABAN

- Patients recevant un anticoagulant parentéral administré en continu, tel que l'héparine non fractionnée en intraveineuse : arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par le rivaroxaban au moment de l'arrêt de l'anticoagulant parentéral.
- Patients recevant un médicament anticoagulant selon un schéma posologique fixe, tel que les HBPM : arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par le rivaroxaban 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral.

RIVAROXABAN => ANTICOAGULANTS PARENTÉRAUX

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

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

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

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

Une diminution de la biodisponibilité relative a été identifiée pour les doses croissantes (en mg/kg de poids corporel), ce qui suggère qu'il existe des limitations dans l'absorption pour les doses plus élevées, même lorsqu'elles sont prises avec de la nourriture chez l'enfant. **L'utilisation d'un agent de réversion spécifique permettant de contrôler les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est pas établie chez les enfants.**

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

L'agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrôler les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban n'est pas disponible à ce jour en France* (pour plus d'informations sur l'andexanet alpha, se référer à son Résumé des Caractéristiques du Produit). * L'andexanet alpha n'est pas commercialisé en France en date du 03/02/2022