

Juin 2009

## Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Xarelto® - BAYER HEALTHCARE

### Dénomination

Xarelto® 10 mg comprimés pelliculés

### Substance active

Rivaroxaban

### Statut d'enregistrement

**Procédure centralisée** (Rapporteur/Co-rapporteur : Suède/Allemagne)

**AMM** : 30 septembre 2008

**Date de Commercialisation en France** : 30 avril 2009

### Indications, mode d'administration et posologie

Xarelto® est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, administré par voie orale.

Xarelto® est indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

La dose recommandée de Xarelto® est de 10 mg en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée de traitement recommandée est de 5 semaines chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure pour prothèse totale de hanche et de 2 semaines pour les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure pour prothèse totale de genou. 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.

### Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi a été établi à partir des données de trois essais cliniques incluant 4571 sujets traités par Xarelto® 10 mg et ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs. 3145 patients ont été exposés pendant plus de 4 semaines. Au total, environ 14 % des patients traités par Xarelto® ont présenté des événements indésirables.

Dans les trois essais cliniques de phase III, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec Xarelto® (10 mg par jour) ont été les suivants : nausées (11,1%), vomissements (9,7%), fièvre (8,6%), constipation (6,8%), hypotension artérielle (4,7%), thromboses veineuses profondes (4,3%), œdèmes périphériques (4,1%) et anémies (4,1%).

Les principaux risques liés à l'utilisation de Xarelto® sont :

- le risque de saignements

Compte tenu des propriétés pharmacologiques de Xarelto®, des saignements ont été observés dans les études cliniques chez les groupes de patients traités par Xarelto® avec une fréquence comparable à celle des groupes contrôles traités par énoxaparine.

Au cours des essais, l'incidence des saignements (toutes sévérités confondues) était de 5,67 % sous Xarelto® durant les 35 premiers jours de traitement. Une surveillance étroite des signes de complications hémorragiques doit être assurée chez les patients avec un risque majoré de saignement (syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis, hypertension artérielle sévère non contrôlée, maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive, antécédents récents d'ulcère gastro-intestinal, rétinopathie vasculaire, hémorragie intracrânienne ou intracérébrale récente, anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales, et chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmologique récente).

L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min), peut augmenter le risque de saignement. L'utilisation de Xarelto® n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à

15 ml/min. Xarelto® doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min. Xarelto® doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) recevant simultanément d'autres médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de Xarelto® .

- le risque de toxicité hépatique et pancréatique

Une augmentation dans la majorité des cas asymptomatique et transitoire des transaminases (ALAT, ASAT), de la bilirubine et des enzymes pancréatiques (amylase et lipase) a été observée chez les patients traités par Xarelto® avec une fréquence comparable à celle des groupes contrôles traités par énoxaparine. L'utilisation de Xarelto® est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Xarelto® peut être utilisé avec prudence chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) si celle-ci n'est pas associée à une coagulopathie. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant d'autres affections hépatiques.

- le risque d'atteinte de la fonction rénale

Dans les essais cliniques le nombre de patients présentant une créatininémie ou urémie supérieure à la normale était plus élevé sous Xarelto® (8,54 % et 8,55 %) que sous énoxaparine (6,59% et 6,41%). De plus les examens biologiques ont montré que pendant les deux premières semaines de traitement les élévations légères ou modérées de la créatinine sérique étaient plus fréquentes sous Xarelto® que sous énoxaparine. L'hypothèse d'une augmentation du risque d'atteinte de la fonction rénale chez des patients prédisposés et traités par Xarelto® ne peut pas être exclue.

#### **Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)**

**Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :**

Des mesures d'évaluation des risques de saignements, d'effets indésirables hépatiques, pancréatiques et rénaux :

- Un recueil exhaustif d'information pour les cas de saignements et d'effets indésirables hépatiques
- Une étude de cohorte ouverte observationnelle (XAMOS), qui a pour objectif de comparer la sécurité d'emploi de Xarelto® à celle d'autres traitements pour la prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie des membres inférieurs. Cette étude prévoit d'inclure 15000 patients au total dont la moitié sera traitée par Xarelto®. Environ 1500 patients seront recrutés en France.
- Une étude d'utilisation qui a pour objectif de décrire les caractéristiques des patients traités et d'évaluer le bon usage de Xarelto®. Il s'agit d'une étude sur bases de données qui sera menée dans 4 pays européens (Allemagne, Royaume Uni, Pays Bas et Danemark).

**En complément du PGR européen, l'Afssaps a mis en place un suivi national de pharmacovigilance.**

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Xarelto® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), ou dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xarelto/H-944-PI-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xarelto/xarelto.htm>

Ont participé à la rédaction de la fiche :

S. Miranda, S. Ouaret, C Rey-Quinio (Afssaps)