

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx KARETO 15

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất:

Rivaroxaban... 15mg

Thành phần tá dược: Lactose, avicel PH101, starch 1500, natri lauryl sulfat, natri croscarmellose, talc, magnesi stearat., HPMC E6, PEG 4000,..... vừa đủ 1 viên.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim hình trụ dẹt, 2 mặt lõm, màu trắng, cạnh và thành viên lành lặn

CHỈ ĐỊNH:

- Kareto 15 được chỉ định để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc tĩnh mạch toàn thân ở các bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh lý van tim có một yếu tố nguy cơ hoặc nhiều hơn như: suy tim, tăng huyết áp, ≥ 75 tuổi, đái tháo đường, tiền sử đột quỵ hoặc cơn thoáng thiếu máu não.

- Kareto 15 được chỉ định điều trị Huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và Thuyên tắc phổi (PE), dự phòng DVT và PE tái phát.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Liều dùng

Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ (SPAF)

Liều khuyến cáo là 20mg Rivaroxaban ngày một lần, đó cũng là liều tối đa được khuyến cáo.

Việc điều trị với Rivaroxaban nên được tiếp tục trong thời gian dài với điều kiện lợi ích về dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân là vượt trội so với nguy cơ chảy máu (xem phần 'Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc').

Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc thì nên uống Rivaroxaban 15mg ngay khi nhớ ra và tiếp tục uống ngày 1 lần theo khuyến cáo vào ngày tiếp theo.

Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày để bù cho liều thuốc đã quên không uống.

Điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE

Liều khuyến cáo cho việc bắt đầu điều trị DVT hoặc PE là Rivaroxaban 15mg hai lần mỗi ngày trong 3 tuần đầu tiên, tiếp theo sau là 20 mg Rivaroxaban một lần mỗi ngày để tiếp tục điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE, được chỉ ra trong bảng sau:

	Chế độ liều	Liều tối đa hằng ngày
Ngày 1-21	15mg hai lần mỗi ngày	30mg
Ngày 22 và những ngày sau đó	20mg một lần mỗi ngày	20mg

Thời gian điều trị nên được đánh giá cẩn thận về lợi ích điều trị so với nguy cơ chảy máu tùy từng cá nhân (xem phần 'Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc'). Thời gian điều trị

ngắn (ít nhất là 3 tháng) nên dựa vào các yếu tố nguy cơ nhất thời (ví dụ: phẫu thuật, chấn thương, bất động gần đây) và thời gian điều trị dài hơn nên dựa vào các yếu tố nguy cơ thường trực hoặc bệnh nhân bị DVT hoặc PE không có yếu tố khởi phát.

Nếu bệnh nhân quên uống một liều 15 mg trong chế độ liều hai lần một ngày (ngày 1-21), nên uống Kareto 15 ngay lập tức để đảm bảo đủ 30 mg Rivaroxaban mỗi ngày. Trong trường hợp này có thể uống hai viên Kareto 15 cùng một lúc. Bệnh nhân nên tiếp tục với liều Kareto 15 hai lần mỗi ngày như đã khuyến cáo cho những ngày sau.

Nếu bệnh nhân quên uống thuốc trong chế độ liều ngày một lần (từ ngày 22 trở về sau), nên uống Rivaroxaban ngay lập tức và tiếp tục trong những ngày sau với liều một lần mỗi ngày như đã khuyến cáo. Không nên gấp đôi liều trong cùng một ngày để bù liều đã quên.

Chuyển từ kháng Vitamin K (VKA) sang Rivaroxaban

Với bệnh nhân điều trị dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, nên ngừng việc điều trị VKA và bắt đầu với Rivaroxaban khi chỉ số INR ≤ 3 .

Với bệnh nhân điều trị và dự phòng tái phát DVT, PE, nên ngừng điều trị với VKA và bắt đầu với Rivaroxaban khi chỉ số INR $\leq 2,5$.

Khi chuyển từ VKA sang Rivaroxaban, chỉ số INR sẽ tăng giả sau khi uống Rivaroxaban. Chỉ số INR không có giá trị đo lường hoạt tính chống đông của Rivaroxaban, và như vậy không nên sử dụng (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Chuyển từ Rivaroxaban sang các thuốc kháng Vitamin K

Có khả năng chống đông không đầy đủ trong thời gian chuyển tiếp từ Rivaroxaban sang VKA.

Cần đảm bảo chống đông đầy đủ liên tục trong bất kỳ thời gian chuyển tiếp sang một thuốc chống đông thay thế khác, cần lưu ý rằng Rivaroxaban có thể góp phần làm tăng chỉ số INR.

Ở bệnh nhân chuyển từ Rivaroxaban sang VKA, nên sử dụng đồng thời Rivaroxaban và VKA cho tới khi chỉ số INR $\geq 2,0$. Trong hai ngày đầu tiên của giai đoạn chuyển đổi thuốc, liều VKA điều chỉnh theo test INR được sử dụng sau liều chuẩn VKA. Khi bệnh nhân sử dụng đồng thời Rivaroxaban và VKA, nên kiểm tra chỉ số INR trước liều kế tiếp của Rivaroxaban nhưng phải sau 24 giờ so với liều trước đó. Khi ngừng sử dụng Rivaroxaban, tiến hành xét nghiệm INR 24 giờ sau liều cuối cùng để có kết quả tin cậy (xem phần "Tương tác, tương kỵ của thuốc" và Cách dùng, liều dùng").

Chuyển từ các thuốc chống đông đường tiêm sang Rivaroxaban

Ở bệnh nhân hiện đang sử dụng thuốc chống đông đường tiêm, ngừng sử dụng các thuốc chống đông đường tiêm và nên bắt đầu uống Rivaroxaban từ 0 đến 2 giờ trước lần dùng tiếp theo của thuốc tiêm (ví dụ: các thuốc heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc ở thời điểm ngưng các thuốc truyền tĩnh

mạch liên tục (ví dụ: heparin không phân đoạn truyền tĩnh mạch).

Chuyển từ Rivaroxaban sang các thuốc chống đông đường tiêm

Ngừng uống Rivaroxaban và bắt đầu liều đầu tiên của thuốc chống đông đường tiêm vào thời điểm dùng liều Rivaroxaban tiếp theo.

Dân số đặc biệt

Suy thận

Dữ liệu lâm sàng hạn chế ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine 15-29ml/phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban huyết tương tăng lên đáng kể. Vì vậy nên thận trọng khi dùng Rivaroxaban ở những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng Rivaroxaban trên những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine CrCl <15 mL/phút (xem phần 'Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc' và 'Các đặc tính Dược động học'). Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinine 30-49 ml/phút) hoặc nặng (độ thanh thải creatinine 15 -29 ml/phút) liều khuyến cáo được áp dụng như sau

- Trong dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim (SPAF), liều khuyến cáo là 15 mg ngày một lần (xem phần 'Các đặc tính dược động học')

- Trong điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE: Bệnh nhân nên được điều trị 15mg ngày hai lần trong 3 tuần đầu tiên. Sau đó, khi liều khuyến cáo là 20 mg ngày một lần nên cân nhắc giảm liều từ 20mg ngày một lần xuống 15mg ngày một lần nếu nguy cơ chảy máu được đánh giá là nhiều hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Liều khuyến cáo 15mg là dựa vào các thông số nghiên cứu dược động học và chưa được nghiên cứu ở đối tượng lâm sàng này (xem phần 'Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc', Các đặc tính dược lực học và dược động học').

Không cần điều chỉnh liều nếu Rivaroxaban được dùng ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 50-80ml/phút) (xem phần Các đặc tính Dược động học).

Suy gan

Chống chỉ định rivaroxaban ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu và nguy cơ chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng bao gồm các bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem phần 'Chống chỉ định và các đặc tính dược động học')

Người già

Không cần chỉnh liều (xem phần 'Các đặc tính dược động học').

Cân nặng cơ thể

Không cần chỉnh liều (xem phần 'Các đặc tính dược động học').

Giới

Không cần chỉnh liều (xem phần 'Các đặc tính dược động học').

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 0 -18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu. Vì vậy, rivaroxaban không được khuyến cáo cho trẻ dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân cần chuyển nhịp

Rivaroxaban có thể được bắt đầu hoặc tiếp tục trên những bệnh nhân cần chuyển nhịp

Đối với bệnh nhân chuyển nhịp dựa vào siêu âm qua thực quản mà không được điều trị kháng đông trước đó, thì Rivaroxaban được bắt đầu ít nhất 4 giờ trước chuyển nhịp để đảm bảo hiệu quả kháng đông đầy đủ (xem phần Đặc tính dược lực và dược động học). Nên tìm hiểu xem bệnh nhân có

sử dụng Rivaroxaban như trong đơn thuốc trước khi chuyển nhịp hay không cho tất cả các bệnh nhân. Việc quyết định khởi đầu và liệu trình điều trị nên được dựa vào các hướng dẫn điều trị kháng đông ở bệnh nhân chuyển nhịp.

Cách dùng

Dùng đường uống

Thuốc nên được uống cùng với thức ăn (xem phần 'Các đặc tính Dược động học').

Đối với bệnh nhân không thể nuốt viên thuốc, thì có thể nghiền viên thuốc Kareto 15 và trộn với nước hay thức ăn mềm như nước táo ngay trước khi dùng và được dùng qua đường uống. Sau khi uống viên Kareto 15, thì nên tiếp ngay sau với thức ăn.

Viên Kareto 15 nghiền ra có thể được cho qua ống thông dạ dày sau khi chắc chắn việc đặt ống thông đúng. Viên thuốc nghiền ra phải được dùng với một lượng nước nhỏ qua ống thông dạ dày sau đó được đổ thêm nước. Sau khi uống viên Kareto 15 được nghiền ra, thì nên tiếp ngay sau với nuôi ăn qua đường ruột (xem phần 'Các đặc tính dược động học').

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh nhân mẫn cảm với rivaroxaban hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Bệnh nhân đang chảy máu liên quan lâm sàng (như chảy máu nội sọ, xuất huyết tiêu hóa) (xem phần nguy cơ xuất huyết trong phần Cảnh báo và thận trọng).

- Tồn thương hoặc tình trạng, nếu được coi là có nguy cơ đáng kể gây chảy máu nặng. Điều này có thể bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, sự hiện diện của khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, chấn thương não hoặc cột sống gần đây, phẫu thuật não, cột sống hoặc nhãn khoa gần đây, xuất huyết nội sọ gần đây, giãn tĩnh mạch thực quản đã biết hoặc nghi ngờ, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch hoặc lớn, bất thường mạch máu nội sọ hoặc nội sọ.

- Bệnh nhân đang được điều trị với các thuốc chống đông khác (ví dụ heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin,...), các dẫn xuất heparin (fondaparinux,...), các thuốc chống đông dạng uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban,...) ngoại trừ các trường hợp cụ thể trong giai đoạn chuyển từ một thuốc chống đông này sang một thuốc chống đông khác (xem phần 'Liều dùng, cách dùng') hoặc khi dùng UFH ở liều cần thiết để duy trì việc mở ống thông động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm (xem phần 'Tương tác, tương kỵ của thuốc')

- Bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng kể cả những bệnh nhân xơ gan với xếp loại Child Pugh B và C.

- Không dùng thuốc ở Phụ nữ có thai và cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Khuyến cáo giám sát lâm sàng phù hợp với thực hành chống đông máu trong suốt thời gian điều trị

Nguy cơ xuất huyết

Cũng như với các thuốc chống đông khác, những bệnh nhân sử dụng rivaroxaban phải được quan sát cẩn thận đối với các dấu hiệu chảy máu. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng trên những chứng bệnh có gia tăng nguy cơ xuất huyết. Phải ngưng dùng rivaroxaban nếu có xuất huyết xảy ra.

Trong những nghiên cứu lâm sàng, những chảy máu niêm mạc (như chảy máu cam, lợi, tiêu hóa, niệu sinh dục bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc chảy máu kinh nguyệt nhiều) và thiếu máu thường được thấy nhiều hơn trong thời gian điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Vì vậy, ngoài theo dõi lâm sàng đầy đủ, thì các test xét nghiệm

haemoglobin/haematocrit có thể có giá trị phát hiện chảy máu tiềm ẩn và định lượng mức độ liên quan lâm sàng của xuất huyết, được đánh giá là phù hợp.

Một số nhóm bệnh nhân, như được trình bày chi tiết dưới đây, có nguy cơ chảy máu cao hơn. Những bệnh nhân này phải được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của các biến chứng chảy máu và thiếu máu một cách cẩn thận sau khi bắt đầu điều trị (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Bất kỳ sự sụt giảm huyết sắc tố hoặc huyết áp không giải thích được phải tìm kiếm vị trí chảy máu. Mặc dù điều trị với Rivaroxaban không cần phải theo dõi thường quy sự phơi nhiễm thuốc, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo lường với xét nghiệm định lượng kháng Yếu Tố Xa được chuẩn định có thể có ích lợi trong những trường hợp ngoại lệ mà sự am hiểu về phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp cho những quyết định về lâm sàng, v.d, quá liều và phẫu thuật cấp cứu (xem phần 'Đặc Điểm Dược Lực Học và Dược Động Học')

Trẻ em

Có dữ liệu hạn chế về trẻ em bị huyết khối tĩnh mạch não và huyết khối xoang ở những người có nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương. Cần đánh giá cẩn thận nguy cơ chảy máu trước và trong khi điều trị bằng rivaroxaban.

Suy thận

Ở bệnh nhân trưởng thành bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương có thể tăng đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần) và có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu.

Rivaroxaban phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15ml/phút

Rivaroxaban nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận đồng thời dùng các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương.

Rivaroxaban không được khuyến cáo ở trẻ em và thanh niên bị suy thận vừa hoặc nặng (tốc độ lọc cầu thận < 50 ml/phút/1,73m²) vì không có dữ liệu lâm sàng.

Các yếu tố xuất huyết khác

Tương tự như các thuốc chống huyết khối khác, cần thận trọng khi sử dụng Rivaroxaban ở các bệnh nhân có nguy cơ cao chảy máu như:

- Rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải
- Tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được
- Bệnh loét đường tiêu hóa không loét đang tiến triển có khả năng dẫn đến biến chứng chảy máu (ví dụ như bệnh viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và trào ngược dạ dày thực quản).
- Bệnh lý vồng mạc do mạch máu
- Giãn phế quản hoặc tiền sử chảy máu phổi

Bệnh nhân ung thư

Bệnh nhân mắc bệnh ác tính có thể đồng thời có nguy cơ chảy máu và huyết khối cao hơn. Nên cân nhắc lợi ích cá nhân của điều trị chống huyết khối so với nguy cơ chảy máu của bệnh nhân ung thư, phụ thuộc vào vị trí khối u, liệu pháp chống ung thư và giai đoạn bệnh.

Các khối u nằm đường tiêu hóa hoặc đường sinh dục có liên quan đến việc tăng nguy cơ chảy máu khi điều trị bằng Rivaroxaban.

Ở những bệnh nhân có khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, chống chỉ định sử dụng Rivaroxaban.

Bệnh nhân thay van tim nhân tạo

Rivaroxaban không nên được sử dụng để điều trị dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân vừa trải qua thay van động mạch chủ qua ống thông (TAVR). Tính an toàn và hiệu quả của Rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có van tim nhân tạo; do đó, không có dữ liệu cho thấy Rivaroxaban cung cấp đủ chất chống đông máu ở nhóm bệnh nhân này. Điều trị bằng Rivaroxaban không được khuyến cáo cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid

Thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp (DOAC) bao gồm rivaroxaban không được khuyến cáo cho những bệnh nhân có tiền sử huyết khối được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid. Đặc biệt đối với những bệnh nhân có bộ ba dương tính (đối với thuốc chống đông máu lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), điều trị bằng DOAC có thể làm tăng tỷ lệ biến cố huyết khối tái phát so với liệu pháp đối kháng vitamin K

Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim được thực hiện PCI có đặt stent

Các dữ liệu lâm sàng có sẵn từ một nghiên cứu can thiệp với mục đích chính là đánh giá sự an toàn ở những bệnh nhân có rung nhĩ không phải do bệnh van tim được thực hiện PCI có kèm đặt stent. Dữ liệu về hiệu quả ở nhóm đối tượng này còn hạn chế (xem phần 'Cách dùng, liều dùng', Các đặc tính dược lực học). Không có dữ liệu về những bệnh nhân có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA)

Bệnh nhân bị thuyên tắc phổi (PE) có huyết động học không ổn định hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hay phẫu thuật cắt bỏ tắc mạch phổi

Rivaroxaban không khuyến cáo điều trị thay thế cho heparin không phân đoạn trên bệnh nhân có thuyên tắc phổi có huyết động học không ổn định hoặc có thể điều trị tan huyết khối hay làm thủ thuật cắt bỏ tắc mạch phổi vì tính an toàn và hiệu quả của Rivaroxaban chưa được thiết lập trong những tình huống lâm sàng này.

Gây tê tủy sống/ngoài màng cứng hoặc chọc dò

Khi gây tê trực thần kinh (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để ngăn ngừa biến chứng huyết khối tắc mạch có nguy cơ bị tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống, có thể dẫn đến liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn.

Nguy cơ xảy ra những biến cố này có thể tăng lên do sử dụng ống thông ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc chọc thủng màng cứng hoặc tủy sống lặp đi lặp lại. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên các dấu hiệu và triệu chứng của suy giảm thần kinh (ví dụ như tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu ghi nhận tổn thương thần kinh, cần phải chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp trực thần kinh, bác sĩ nên xem xét lợi ích tiềm tàng so với nguy cơ ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu hoặc ở những bệnh nhân được dùng thuốc chống đông máu để điều trị dự phòng huyết khối. Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng rivaroxaban trong những trường hợp này.

Để giảm nguy cơ chảy máu tiềm ẩn liên quan đến việc sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống, hãy xem xét đặc điểm dược động học của Rivaroxaban. Đặt hoặc tháo ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò tủy sống được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông máu của Rivaroxaban được

ước tính là thấp. Tuy nhiên, thời điểm chính xác để đạt được tác dụng chống đông máu đủ thấp ở mỗi bệnh nhân vẫn chưa được biết và cần được cân nhắc dựa trên mức độ khẩn cấp của thủ tục chẩn đoán.

Để rút ống thông ngoài màng cứng và dựa trên đặc điểm được động học chung, thời gian bán thải ít nhất là 2 lần, tức là ít nhất 18 giờ ở bệnh nhân người trẻ tuổi và 26 giờ ở bệnh nhân cao tuổi sau lần dùng rivaroxaban cuối cùng (xem phần Đặc tính được động học). Sau khi rút ống thông, phải đợi ít nhất 6 giờ trước khi dùng liều rivaroxaban tiếp theo.

Nếu xảy ra vết thương do chấn thương, việc sử dụng rivaroxaban sẽ bị trì hoãn trong 24 giờ.

Không có dữ liệu về thời điểm đặt hoặc tháo ống thông trực thần kinh ở trẻ em khi dùng rivaroxaban. Trong những trường hợp như vậy, hãy ngừng dùng rivaroxaban và xem xét dùng thuốc chống đông máu đường tiêm tác dụng ngắn.

Khuyến cáo về liều lượng trước và sau các thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật

Nếu cần thực hiện thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên ngừng dùng rivaroxaban ít nhất 24 giờ trước khi can thiệp, nếu có thể và dựa trên đánh giá lâm sàng của bác sĩ.

Nếu thủ thuật không thể trì hoãn thì nguy cơ chảy máu tăng lên cần được đánh giá dựa trên mức độ khẩn cấp của can thiệp.

rivaroxaban nên được sử dụng lại càng sớm càng tốt sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật với điều kiện là tình trạng lâm sàng cho phép và khả năng cầm máu đầy đủ đã được thiết lập theo quyết định của bác sĩ điều trị.

Người cao tuổi:

Tuổi càng cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết

Phản ứng da liễu

Các phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc và hội chứng DRESS, đã được báo cáo trong quá trình giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường liên quan đến việc sử dụng rivaroxaban. Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất gặp phải những phản ứng này sớm trong quá trình điều trị: phản ứng khởi phát ở phần lớn các trường hợp trong những tuần đầu điều trị. Nên ngừng dùng rivaroxaban khi xuất hiện phát ban da nghiêm trọng lần đầu tiên (ví dụ như lan rộng, dữ dội và/hoặc phồng rộp) hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác kết hợp với tổn thương niêm mạc.

Tương tác với các sản phẩm thuốc khác:

Việc sử dụng rivaroxaban không được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời bằng thuốc chống nấm azole (như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) hoặc thuốc ức chế protease HIV (ví dụ ritonavir). Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp và do đó có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương đến mức có ý nghĩa lâm sàng (trung bình gấp 2,6 lần) và có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Không có dữ liệu lâm sàng ở trẻ em được điều trị toàn thân đồng thời với các chất ức chế mạnh cả CYP 3A4 và P-gp (xem phần tương tác, tương kỵ của thuốc).

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu như thuốc chống viêm không steroid (NSAID), axit acetylsalicylic và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin norepinephrine (SNRI). Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loét đường tiêu hóa, có thể cân nhắc điều trị dự phòng thích hợp (xem phần tương tác, tương kỵ của thuốc).

Thông tin về tá dược lactose

Do thuốc có chứa lactose, nên bệnh nhân có các vấn đề về không dung nạp lactose hoặc galactose mang tính di truyền hiếm (như khiếm khuyết lập lactase hoặc kém hấp thu glucose - galactose) không nên dùng chế phẩm này

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ ĐANG CHO CON BÚ

Phụ nữ trong thai kỳ

Tính an toàn và hiệu quả của Rivaroxaban chưa được thiết lập ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Do khả năng gây độc cho hệ sinh sản, nguy cơ chảy máu nội tại và bằng chứng cho thấy rivaroxaban qua nhau thai, chống chỉ định dùng rivaroxaban trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên tránh mang thai trong thời gian điều trị bằng rivaroxaban.

Phụ nữ cho con bú

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ cho con bú chưa được thiết lập. Dữ liệu từ động vật cho thấy rivaroxaban được tiết vào sữa mẹ.

Do đó, chống chỉ định dùng rivaroxaban trong thời gian cho con bú (xem phần 'Chống chỉ định'). Cần phải quyết định ngưng cho bú hoặc ngừng thuốc điều trị.

Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu cụ thể nào về rivaroxaban ở người được tiến hành để đánh giá tác động lên khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái, không thấy tác dụng nào

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Đã có báo cáo về các trường hợp ngất và choáng váng và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân gặp phải các phản ứng có hại này thì không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác được động học

Rivaroxaban thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa ở gan nhờ trung gian cytochrom P450 (CYP 3A4, CYP 2J2) và bài tiết qua thận dưới dạng không đổi, liên quan đến hệ thống vận chuyển P-glycoprotein (P-gp)/protein kháng ung thư vú (Bcrp).

Ức chế CYP

Rivaroxaban không ức chế CYP 3A4 hoặc bất kỳ CYP đồng dạng (isoform) chủ yếu nào khác

CYP Induction

Rivaroxaban không cảm ứng CYP 3A4 hoặc bất kỳ CYP đồng dạng chủ yếu nào khác

Ảnh hưởng lên rivaroxaban

Việc sử dụng đồng thời Rivaroxaban với các chất ức chế CYP 3A4 và P-gp mạnh, có thể dẫn đến sự giảm độ thanh thải qua cả gan lẫn thận và do đó, làm tăng đáng kể sự phơi nhiễm của thuốc trong cơ thể.

Dùng đồng thời Rivaroxaban và thuốc chống nấm nhóm azole như ketoconazol (400mg ngày 1 lần) - một chất ức chế CYP 3A4 và P-gp mạnh, dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban ở trạng thái ổn định tăng gấp 2,6 lần và Cmax trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,7 lần cùng với sự tăng đáng kể tác dụng dược lực học của thuốc.

Dùng đồng thời Rivaroxaban và thuốc ức chế protease HIV như ritonavir (600 mg ngày 2 lần) - một chất ức chế CYP 3A4 và P-gp mạnh, dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban ở trạng thái ổn định tăng gấp 2,5 lần và Cmax trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,6 lần cùng với sự tăng đáng kể tác dụng dược lực học của thuốc.

Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng Rivaroxaban đồng thời với các thuốc kháng nấm nhóm azole dùng đường toàn thân như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc các thuốc ức chế protease HIV (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Clarithromycin (500mg ngày 2 lần), được xem là một chất ức chế CYP 3A4 mạnh và ức chế P-gp trung bình, khi sử dụng đồng thời dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,5 lần và Cmax tăng gấp 1,4 lần. Sự tăng lên gần với tầm biến thiên bình thường của AUC và Cmax được coi là không liên quan về mặt lâm sàng.

Erythromycin (500mg 3 lần/ngày), ức chế CYP 3A4 và P-gp ở mức vừa phải, khi sử dụng đồng thời, dẫn đến AUC và Cmax trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,3 lần. Sự tăng lên này nằm trong tầm biến thiên bình thường của AUC và Cmax và được coi là không liên quan về mặt lâm sàng, ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ, erythromycin (500mg ba lần mỗi ngày) làm tăng AUC và Cmax trung bình của rivaroxaban lên tương ứng là 1,8 và 1,6 lần khi so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời, ở những bệnh nhân có suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng AUC và Cmax trung bình của rivaroxaban lên tương ứng là 2,0 và 1,6 lần so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”) Fluconazole (400 mg một lần/ngày), được xem là thuốc ức chế CYP 3A4 vừa phải, dẫn đến tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,4 lần và tăng Cmax trung bình lên 1,3 lần. Sự tăng này vẫn trong giới hạn biến thiên bình thường của AUC và Cmax và được xem là không liên quan về mặt lâm sàng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)

Dùng đồng thời Rivaroxaban với chất cảm ứng CYP 3A4 và P-gp mạnh như rifampicin dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban giảm khoảng 50% song song với giảm tác dụng dược lực học của thuốc (xem phần “Dược động học”). Dùng đồng thời Rivaroxaban với các chất cảm ứng CYP 3A4 mạnh khác (như phenytoin, carbamazepin, phenobarbitone hoặc St. John’s Wort) có thể cũng dẫn đến giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP 3A4 mạnh.

Tương tác dược lực học

Các thuốc chống đông

Sau khi sử dụng phối hợp enoxaparin (40mg đơn liều) và rivaroxaban (10mg đơn liều), ghi nhận có tác dụng cộng thêm trên hoạt tính ức chế yếu tố xa nhưng không có bất kỳ tác động cộng thêm test đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không tác động đến dược động học của rivaroxaban (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Do nguy cơ chảy máu gia tăng, nên cần chú ý bệnh nhân nếu điều trị đồng thời với bất kỳ các thuốc chống đông khác, (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

NSAIDs/ Các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Clopidogrel (liều nạp 300mg, sau đó dùng liều duy trì 75mg) không thấy có tương tác dược động học (với rivaroxaban 15mg) nhưng ở một nhóm nhỏ bệnh nhân ghi nhận được sự tăng liên quan đến thời gian chảy máu, mà không có tương quan đến sự kết tập tiểu cầu, P-selectin hoặc nồng độ của thụ thể GPIIb/IIIa (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Sau khi sử dụng đồng thời rivaroxaban 15mg và naproxen 500mg, không thấy có sự kéo dài liên quan đến thời gian chảy máu về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, đáp ứng dược lực học trên một số bệnh nhân có thể rõ rệt hơn (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Chưa thấy có các tương tác dược động học và dược lực học đáng kể về mặt lâm sàng khi rivaroxaban được dùng đồng thời với 500mg acetylsalicylic acid.

Cần chú ý bệnh nhân nếu điều trị bệnh nhân đồng thời với NSAIDs (bao gồm acetylsalicylic acid)

Và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu vì các thuốc này làm tăng nguy cơ chảy máu một cách đặc trưng (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Warfarin

Việc chuyển đổi cho bệnh nhân từ warfarin (INR 2,0 - 3,0) sang rivaroxaban 20 mg hoặc từ rivaroxaban 20 mg sang warfarin (INR 2,0 - 3,0) làm thời gian prothrombin/INR (Neoplastin) tăng thêm nhiều hơn mức cộng hợp (có thể quan sát giá trị INR tăng lên đến 12), trong khi tác dụng lên trên aPTT, hoạt tính ức chế yếu tố Xa và thrombin nội sinh có khả năng cộng hợp.

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi thuốc, có thể sử dụng các test về hoạt tính ức chế yếu tố Xa, PiCT và HepTest do những xét nghiệm này không bị tác động bởi warfarin. Từ ngày thứ 4 sau khi dừng warfarin trở đi, tất cả các test (bao gồm PT, aPTT, ức chế hoạt tính yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh tác dụng của rivaroxaban (xem phần “Cách dùng, liều dùng”).

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi thuốc, có thể đo lường chỉ số INR ở thời điểm rivaroxaban đạt nồng độ đáy (2-4 giờ sau khi uống liều rivaroxaban trước) do ở thời điểm đó, rivaroxaban ảnh hưởng đến xét nghiệm ở mức độ nhỏ nhất.

Không ghi nhận tương tác dược động học giữa warfarin và rivaroxaban.

Như các thuốc chống đông khác, có thể có khả năng bệnh nhân bị tăng nguy cơ chảy máu trong trường hợp dùng đồng thời với SSRIs hoặc SNRIs theo như tác dụng đã được báo cáo của các thuốc này trên tiểu cầu. Khi sử dụng đồng thời với rivaroxaban trong nghiên cứu lâm sàng, tỷ lệ cao hơn đáng kể các biến cố xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng đều gặp ở tất cả các nhóm điều trị.

Thức ăn và thực phẩm từ sữa

Viên nén rivaroxaban có thể uống cùng với thức ăn.

-Tương tác với các thông số xét nghiệm

Các thông số xét nghiệm đông máu (PT, aPTT, HepTest) được cho là có bị ảnh hưởng do phương thức tác dụng của rivaroxaban.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC :

Tóm lược dữ liệu về độ an toàn

Do phương thức tác dụng dược lý học, rivaroxaban có thể đi kèm với tăng nguy cơ chảy máu sâu hoặc nông từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào trong cơ thể, có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết.

Nguy cơ chảy máu tăng lên ở một số nhóm bệnh nhân, như bệnh nhân tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được và/hoặc dùng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nặng (bao gồm cả tử vong) thay đổi tùy theo vị trí và mức độ hoặc phạm vi chảy máu và/hoặc thiếu máu (xem phần “Quá liều và xử lý”).

Biến chứng xuất huyết thường được biểu hiện như yếu cơ, tái nhợt, choáng váng, đau đầu hoặc sưng không giải thích được, khó thở và sốc không giải thích được. Trong một vài trường hợp, ghi nhận được các triệu chứng thiếu máu cục bộ tim như đau ngực hoặc cơn đau thắt ngực, có thể là hậu quả của thiếu máu.

Các biến chứng từ thứ yếu đến chảy máu nghiêm trọng như hội chứng chèn ép khoang và suy thận do giảm tưới máu cũng

đã được báo cáo cho rivaroxaban. Do đó, cần cân nhắc khả năng xuất huyết trong việc đánh giá tình trạng bệnh ở bất kỳ các bệnh nhân được điều trị chống đông.

Bảng liệt kê các phản ứng có hại

Tần suất gặp các ADR của rivaroxaban được tóm tắt trong bảng dưới đây. Trong mỗi nhóm phân loại theo tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Các nhóm phân loại tần suất được quy ước như sau:

- Rất hay gặp ($\geq 1/10$),
- Hay gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$),
- Ít gặp ($\geq 1/1.000$ tới $< 1/100$),
- Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ tới $< 1/1.000$),

Bảng 1: Tất cả các phản ứng có hại của thuốc trong quá trình điều trị được báo cáo trên các bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng pha III (RECORD 14 gộp, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS và EINSTEIN (DVT/PE/Extension))

Nhóm hệ cơ quan (MedDRA)	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Các rối loạn trên máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu (bao gồm cả thông số xét nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu) ^A	
Các rối loạn trên tim		Nhịp tim nhanh	
Các rối loạn trên mắt		Chảy máu mắt (bao gồm xuất huyết màng kết mạc)	
Các rối loạn tiêu hóa	Chảy máu nước răng Xuất huyết tiêu hóa (bao gồm cả xuất huyết trực tràng) Đau dạ dày ruột và đau bụng Khó tiêu Buồn nôn Táo bón ^A Tiêu chảy Nôn ^A	Khô miệng	
Các rối loạn chung và các phản ứng xảy ra tại vị trí đưa thuốc	Sốt ^A Phù ngoại vi Giảm sức lực và năng lượng chung (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)	Cảm giác không khỏe (bao gồm khó chịu)	Phù tại chỗ ^A
Các rối loạn gan-mật		Giảm chức năng gan	Vàng da
Các rối loạn hệ miễn dịch		Phản ứng dị ứng Viêm da dị ứng	
Tổn thương, độc tính và biến chứng hậu phẫu	Chảy máu hậu phẫu (bao gồm cả thiếu máu hậu phẫu và xuất huyết vết mổ) Đụng dập	Vết thương xuất tiết ^A	Giả phình mạch

Các xét nghiệm	Tăng nồng độ các transaminase	Tăng nồng độ bilirubin Tăng nồng độ phosphatase kiềm trong máu ^A Tăng LDH ^A Tăng lipase ^A Tăng amylase ^A Tăng GGT ^A	Tăng nồng độ bilirubin liên hợp (cùng hoặc không cùng với tăng ALT)
Các rối loạn trên hệ cơ xương và mô liên kết	Đau ở chi ^A	Tụ máu khớp	Xuất huyết cơ
Các rối loạn thần kinh trung ương	Choáng vàng Đau đầu	Chảy máu não và nội sọ Ngất	
Các rối loạn thận và tiết niệu	Xuất huyết đường niệu-sinh dục (bao gồm đái máu và rong kinh ^B) Suy thận (bao gồm cả tăng creatinin máu, tăng urê máu ^A)		
Các rối loạn đường hô hấp	Chảy máu cam Ho ra máu		
Các rối loạn da và mô dưới da	Ngứa (bao gồm cả những trường hợp ngứa toàn thân ít gặp) Phát ban Bầm tím Xuất huyết tại da và dưới da	Mây đay	
Các rối loạn trên mạch	Hạ huyết áp Tụ máu		

A quan sát sau phẫu thuật chỉnh hình chi dưới
B được ghi nhận trong điều trị VTE, hay gặp ở phụ nữ < 55 tuổi

C quan sát không thường xuyên trong trị liệu ACS (sau khi can thiệp qua da)

< Cách trình bày các thuật ngữ ADR dựa trên MedDRA phiên bản 19.1>

Các khảo sát sau khi thuốc đưa ra thị trường

Các phản ứng ngoại ý dưới đây được ghi nhận cùng với thời gian rivaroxaban lưu hành trên thị trường.

Các rối loạn hệ thống miễn dịch: phù mạch và phù dị ứng
Các rối loạn đường mật của gan: Tắc mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan)

Các rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: giảm tiểu cầu
Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ LÝ:

Các trường hợp quá liều hiếm lên đến 600 mg được báo cáo, không có các biến chứng chảy máu hoặc các phản ứng có hại khác. Do sự hấp thu bị giới hạn, nên tác dụng trấn không tăng thêm sự phơi nhiễm huyết tương trung bình được mong đợi ở mức liều trên liều điều trị từ 50 mg trở lên. Hiện chưa có chất giải độc đặc hiệu đối kháng tác dụng được lực học của rivaroxaban. Sử dụng than hoạt để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban được xem

xét. Do rivaroxaban gắn kết với protein trong huyết tương cao nên người ta cho rằng không thể thẩm tách được.

Xử trí chảy máu

Trên bệnh nhân uống rivaroxaban nếu xảy ra biến chứng chảy máu, thì nên tạm ngừng liều điều trị tiếp theo hoặc ngừng hẳn điều trị nếu thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 đến 13 giờ. Việc xử trí cho riêng từng cá nhân tùy theo mức độ nặng và vị trí xuất huyết. Có thể sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng nếu cần thiết, như sử dụng thiết bị ép cơ học (như với chảy máu cam nặng), sự cầm máu trong phẫu thuật với các quy trình kiểm soát chảy máu, truyền dịch và các biện pháp hỗ trợ huyết động, các sản phẩm máu (hồng cầu lắng hoặc huyết tương đông lạnh tươi tùy thuộc vào tình trạng thiếu máu hoặc bệnh đông máu đi kèm) và tiểu cầu.

Nếu không thể kiểm soát tình trạng chảy máu bằng các biện pháp trên, nên xem xét sử dụng thuốc đặc hiệu đảo chiều chất tiền đông máu như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (APCC) hoặc yếu tố Vila tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện giờ có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng những chế phẩm này trên những bệnh nhân dùng rivaroxaban.

Protamin sulfat và vitamin K không được cho là có ảnh hưởng lên hoạt tính chống đông của rivaroxaban.

Có ít kinh nghiệm về việc sử dụng acid tranxenamic và không có kinh nghiệm về việc sử dụng acid aminocaproic và aprotinin trên các bệnh nhân dùng rivaroxaban. Không có lý do lợi ích về mặt khoa học cũng như không có kinh nghiệm sử dụng với các chất cầm máu toàn thân desmopressin ở các bệnh nhân dùng rivaroxaban.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: B01AF01

Nhóm được lý: Thuốc chống huyết khối, thuốc ức chế trực tiếp yếu tố Xa

Cơ chế tác dụng:

Rivaroxaban là một chất ức chế trực tiếp chọn lọc cao đối với sinh khả dụng đường uống. Sự ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn con đường bên trong và bên ngoài của dòng thác đông máu, ức chế cả sự hình thành và phát triển của huyết huyết. Rivaroxaban không ức chế thrombin (yếu tố hoạt hóa II) và không có tác dụng nào trên tiểu cầu đã được chứng minh.

Tác dụng dược lực học:

Sự ức chế yếu tố Xa phụ thuộc liều dùng được ghi nhận trên người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc liều với mối tương quan gần với nồng độ thuốc trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu sử dụng Neoplastin để xét nghiệm. Các thuốc thử khác sẽ cho kết quả khác nhau. Kết quả của PT được biểu thị theo giây, bởi chỉ số INR (International Normalized Ratio) chỉ được định cỡ và có giá trị cho coumarin và không được sử dụng cho bất kỳ thuốc chống đông nào khác.

Ở bệnh nhân sử dụng rivaroxaban để điều trị DVT và PE và dự phòng tái phát DVT và PE, tỷ lệ phần trăm 5/95 của PT (Neoplastin) 2- 4 giờ sau khi uống thuốc (tức là ở tại thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) đối với rivaroxaban 15mg một lần mỗi ngày dao động từ 17 giây đến 32 giây và với liều rivaroxaban 20mg một lần mỗi ngày từ 15 giây đến 30 giây.

Ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim sử dụng rivaroxaban để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, tỷ lệ phần trăm 5/95 cho PT (Neoplastin) 1- 4 giờ sau

khi uống thuốc (tức là tại thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) ở những bệnh nhân được điều trị bằng 20mg một lần mỗi ngày trong giới hạn từ 14 giây đến 40 giây và ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình được điều trị với 15 mg một lần mỗi ngày trong khoảng từ 10 giây đến 50 giây. Ở mức này (16-36 giờ sau khi uống thuốc) tỷ lệ phần trăm 5/95 ở những bệnh nhân điều trị với liều 20mg một lần mỗi ngày dao động từ 12 đến 26 giây và ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình được điều trị với 15 mg một lần mỗi ngày trong khoảng từ 12 giây đến 26 giây.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng về sự đảo ngược được lực học của rivaroxaban trên đối tượng người lớn khỏe mạnh (n=22), hiệu quả đơn liều (50 IU/kg) của 2 loại PCC khác nhau, PCC gồm 3 yếu tố đông máu (yếu tố II, IX và X) và PCC gồm 4 yếu tố (yếu tố II, VII, IX và X) được đánh giá. PCC 3 giảm giá trị Neoplastin PT trung bình khoảng 1 giây trong vòng 30 phút, so với sự giảm khoảng 3,5 giây quan sát được ở PCC 4. Ngược lại, PCC 3 có hiệu quả chung mạnh và nhanh hơn trên thay đổi đảo ngược ở nhóm thrombin nội sinh so với PCC 4 (xem mục "Quá liều").

Thời gian prothrombin được hoạt hóa từng phần (aPTT) và HepTest cũng bị kéo dài phụ thuộc liều dùng; tuy nhiên, các xét nghiệm này không được khuyến cáo để đánh giá tác dụng được lực học của rivaroxaban. Không cần theo dõi các thông số đông máu trong thời gian điều trị bằng rivaroxaban. Tuy nhiên, khi có chỉ định trên lâm sàng, đo hiệu quả của rivaroxaban có thể được tiến hành bằng thử nghiệm đo nồng độ kháng Xa (xem phần "Đặc điểm dược lực học").

Dân số trẻ em

Xét nghiệm PT (thuốc thử neoplastin), aPTT và anti-Xa (với xét nghiệm định lượng đã hiệu chuẩn) cho thấy mối tương quan chặt chẽ với nồng độ trong huyết tương ở trẻ em. Mối tương quan giữa nồng độ kháng Xa và huyết tương là tuyến tính với độ dốc gần bằng 1. Có thể xảy ra sự khác biệt giữa từng cá thể với giá trị kháng Xa cao hơn hoặc thấp hơn so với nồng độ tương ứng trong huyết tương. Không cần theo dõi thường xuyên các thông số đông máu trong quá trình điều trị lâm sàng bằng rivaroxaban. Tuy nhiên, nếu được chỉ định lâm sàng, nồng độ rivaroxaban có thể được đo bằng các xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa tính bằng mcg/L. Giới hạn định lượng dưới phải được xem xét khi xét nghiệm anti-Xa được sử dụng để định lượng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở trẻ em. Không có ngưỡng nào được thiết lập cho các biến cố về hiệu quả hoặc an toàn

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim

Các chương trình thử nghiệm lâm sàng được thiết kế để chứng minh hiệu quả của rivaroxaban trong dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ (AF) không do bệnh lý van tim.

Trong nghiên cứu mù đôi then chốt ROCKET-AF, 14.264 bệnh nhân được sử dụng hoặc rivaroxaban 20 mg dùng đường uống ngày 1 lần (15 mg dùng đường uống ngày 1 lần ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình (CrCl: <50-30 mL/phút) hoặc warfarin chuẩn độ tới mục tiêu INR 2,5 (khoảng điều trị 2,0-3,0). Thời gian điều trị trung bình là 19 tháng và tổng toàn bộ thời gian điều trị là 41 tháng.

34,9% bệnh nhân đang điều trị bằng ASA và 11,4% dùng thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III bao gồm amiodaron.

Tương tự như warfarin, rivaroxaban làm giảm đáng kể kết cục chính hỗn hợp đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương. Ngoài ra, các kết cục phụ thứ yếu (hỗn hợp đột quỵ, thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương và tử vong do bệnh mạch máu và hỗn hợp đột quỵ, thuyên tắc toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương, nhồi máu cơ tim và tử vong do bệnh mạch máu) cũng giảm rõ rệt. (xem Bảng 2). Tỷ lệ xuất hiện đối với kết quả chính về an toàn (biến cố chảy máu liên quan lâm sàng nặng hoặc không nặng) tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị (xem Bảng 3).

Bảng 2: Kết quả về hiệu quả từ thử nghiệm pha III ROCKET AF

Dân số nghiên cứu	Phân tích ITT về hiệu quả trên bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim		
Liều điều trị	rivaroxaban 20 mg uống ngày 1 lần (15 mg uống ngày 1 lần ở bệnh nhân có CrC: < 50-30 mL/phút) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Warfarin chuẩn độ đến mục tiêu INR 2,5 (giới hạn trị liệu 2,0 đến 3,0) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ số rủi ro (khoảng tin cậy 95%) giá trị p, test cho tính trội hơn
Đột quỵ, thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Đột quỵ, thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương, tử vong do bệnh mạch máu	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Đột quỵ, thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương, tử	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158

Vong do bệnh mạch máu, nhồi máu cơ tim			
Đột quỵ	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Thuyên tắc ngoài hệ thần kinh trung ương	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Nhồi máu cơ tim	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Bảng 3: Kết quả về độ an toàn từ thử nghiệm pha III ROCKET AF

Dân số nghiên cứu	Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim **		
Liều điều trị	rivaroxaban 20 mg uống ngày 1 lần (15 mg uống ngày 1 lần ở bệnh nhân có CrC: < 50-30 mL/phút) N=7061 Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Warfarin chuẩn độ đến mục tiêu INR 2,5 (giới hạn trị liệu 2,0 đến 3,0) N=7082 Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ số rủi ro (khoảng tin cậy 95%) giá trị p
Các biến cố chảy máu liên quan lâm sàng nặng hoặc không nặng	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Các biến cố chảy máu nặng	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Tử vong**	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Chảy máu ở cơ quan quan trọng **	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Chảy máu nội sọ**	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019

Giảm nồng độ hemoglobin **	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Truyền 2 hoặc nhiều hơn 2 đơn vị hồng cầu lắng hoặc máu toàn phần **	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Biến cố chảy máu liên quan lâm sàng không nặng	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345

a) Dân số an toàn, về điều trị

* Có ý nghĩa danh nghĩa

Ngoài nghiên cứu ROCKET AF giai đoạn III, một nghiên cứu thuần tập nhân mô, đơn nhóm, sau cấp phép, không can thiệp (XANTUS) với việc đánh giá kết quả tập trung bao gồm các biến cố tắc mạch huyết khối và xuất huyết nặng đã được tiến hành. 6.704 bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim đã được đăng ký để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống hệ thống thần kinh không phải trung ương (CNS) trong thực hành lâm sàng. Điểm CHADS₂ trung bình là 1,9 và điểm HAS-BLED là 2,0 trong XANTUS, so với điểm CHADS₂ và HAS-BLED trung bình lần lượt là 3,5 và 2,8 trong ROCKET AF. Chảy máu nặng xảy ra ở 2,1 trên 100 bệnh nhân-năm. Xuất huyết gây tử vong được báo cáo ở 0,2 trên 100 bệnh nhân-năm và xuất huyết nội sọ ở 0,4 trên 100 bệnh nhân-năm. Đột quỵ hoặc thuyên tắc hệ thống không thuộc hệ thần kinh trung ương được ghi nhận ở tỷ lệ 0,8 trên 100 bệnh nhân-năm.

Những quan sát này trong thực hành lâm sàng phù hợp với hồ sơ an toàn đã được thiết lập trong chỉ định này.

Trong một nghiên cứu không can thiệp, sau cấp phép, trên hơn 162.000 bệnh nhân từ bốn quốc gia, rivaroxaban được kê đơn để phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim. Tỷ lệ biến cố đột quỵ do thiếu máu cục bộ là 0,70 (KTC 95% 0,44 - 1,13) trên 100 bệnh nhân-năm. Chảy máu dẫn đến nhập viện xảy ra với tỷ lệ biến cố trên 100 bệnh nhân-năm là 0,43 (KTC 95% 0,31 - 0,59) đối với xuất huyết nội sọ, 1,04 (KTC 95% 0,65 - 1,66) đối với xuất huyết tiêu hóa, 0,41 (KTC 95% 0,31 - 0,53) đối với xuất huyết tiêu hóa, chảy máu niệu sinh dục và 0,40 (KTC 95% 0,25 - 0,65) đối với chảy máu khác.

Bệnh nhân đang chuyển nhịp

Một nghiên cứu thăm dò, ngẫu nhiên, nhãn mờ, đa trung tâm với đánh giá điểm cuối mù (X-VERT) đã được tiến hành trên 1504 bệnh nhân (chưa dùng thuốc chống đông máu đường uống và đã được điều trị trước) bị rung nhĩ không do bệnh van tim được lên lịch chuyển nhịp để so sánh rivaroxaban với liều lượng. -VKA được điều chỉnh (ngẫu nhiên 2:1), để phòng ngừa các biến cố tim mạch. Các chiến lược chuyển nhịp có

hướng dẫn qua TEE (1 - 5 ngày trước điều trị) hoặc chuyển nhịp thông thường (ít nhất ba tuần trước điều trị) đã được sử dụng. Kết quả chính về hiệu quả (tất cả các loại đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, thuyên tắc hệ thống không thuộc hệ thần kinh trung ương, nhồi máu cơ tim (MI) và tử vong do tim mạch) xảy ra ở 5 (0,5%) bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban (n = 978) và 5 (1,0%) bệnh nhân trong nhóm VKA (n = 492; RR 0,50; CI 95% 0,15-1,73; dân số ITT sửa đổi). Kết quả an toàn chính (chảy máu nặng) xảy ra ở 6 (0,6%) và 4 (0,8%) bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban (n = 988) và VKA (n = 499), tương ứng (RR 0,76; KTC 95% 0,21-2,67). ; dân số an toàn). Nghiên cứu thăm dò này cho thấy hiệu quả và độ an toàn tương đương giữa nhóm điều trị bằng rivaroxaban và VKA trong bối cảnh chuyển nhịp.

Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim được thực hiện PCI có đặt stent

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mờ, đa trung tâm (PIONEER AF-PCI) được tiến hành trên 2.124 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim được thực hiện PCI có đặt stent cho bệnh xơ vữa động mạch nguyên phát để so sánh tính an toàn của hai phác đồ rivaroxaban và một phác đồ VKA. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo kiểu 1:1:1 cho liệu trình điều trị tổng thể kéo dài 12 tháng. Bệnh nhân có tiền sử đột quỵ hoặc TIA bị loại trừ.

Nhóm 1 dùng rivaroxaban 15 mg một lần mỗi ngày (10 mg một lần mỗi ngày ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) cộng với thuốc ức chế P2Y₁₂. Nhóm 2 nhận rivaroxaban 2,5 mg hai lần mỗi ngày cộng với DAPT (liệu pháp kháng tiểu cầu kép tức là clopidogrel 75 mg [hoặc thuốc ức chế P2Y₁₂ thay thế] cộng với axit acetylsalicylic liều thấp [ASA]) trong 1, 6 hoặc 12 tháng sau đó dùng rivaroxaban 15 mg (hoặc 10 mg). đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) một lần mỗi ngày cộng với ASA liều thấp. Nhóm 3 được điều chỉnh liều VKA cộng với DAPT trong 1, 6 hoặc 12 tháng, sau đó dùng VKA điều chỉnh liều cộng với ASA liều thấp.

Tiêu chí chính về an toàn, các biến cố chảy máu có ý nghĩa lâm sàng, xảy ra ở 109 (15,7%), 117 (16,6%) và 167 (24,0%) đối tượng trong nhóm 1, nhóm 2 và nhóm 3, tương ứng (HR 0,59; KTC 95% 0,47). -0,76; p<0,001 và HR 0,63; KTC 95% 0,50-0,80; Tiêu chí phụ (tổng hợp các biến cố tim mạch tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ) xảy ra lần lượt ở 41 (5,9%), 36 (5,1%) và 36 (5,2%) đối tượng trong nhóm 1, nhóm 2 và nhóm 3. Mỗi phác đồ rivaroxaban đều cho thấy sự giảm đáng kể các biến cố chảy máu có ý nghĩa lâm sàng so với phác đồ VKA ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim đã trải qua PCI có đặt stent.

Mục tiêu chính của PIONEER AF-PCI là đánh giá tính an toàn. Dữ liệu về hiệu quả (bao gồm cả biến cố huyết khối tắc mạch) ở nhóm đối tượng này còn hạn chế.

Điều trị DVT, PE và phòng ngừa DVT, PE tái phát

Chương trình lâm sàng về rivaroxaban được thiết kế để chứng minh hiệu quả của rivaroxaban trong điều trị ban đầu và tiếp tục đối với DVT và PE cấp tính cũng như ngăn ngừa tái phát.

Hơn 12.800 bệnh nhân đã được nghiên cứu trong bốn nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III ngẫu nhiên có đối chứng (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension và Einstein Choice),

đồng thời, một phân tích gộp được xác định trước của các nghiên cứu Einstein DVT và Einstein PE cũng đã được tiến hành. Tổng thời gian điều trị kết hợp trong tất cả các nghiên cứu lên tới 21 tháng.

Trong Einstein DVT, 3.449 bệnh nhân mắc DVT cấp tính đã được nghiên cứu để điều trị DVT và ngăn ngừa DVT và PE tái phát (những bệnh nhân có biểu hiện PE có triệu chứng đã bị loại khỏi nghiên cứu này). Thời gian điều trị là 3, 6 hoặc 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của người nghiên cứu.

Trong 3 tuần đầu điều trị DVT cấp tính, dùng rivaroxaban 15 mg hai lần mỗi ngày. Tiếp theo là dùng rivaroxaban 20 mg mỗi ngày một lần.

Tại Einstein PE, 4.832 bệnh nhân PE cấp tính được nghiên cứu để điều trị PE và ngăn ngừa DVT và PE tái phát. Thời gian điều trị là 3, 6 hoặc 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của người nghiên cứu.

Đối với điều trị ban đầu PE cấp tính, rivaroxaban 15 mg được dùng hai lần mỗi ngày trong ba tuần. Tiếp theo là dùng rivaroxaban 20 mg mỗi ngày một lần.

Trong cả nghiên cứu Einstein DVT và Einstein PE, phác đồ điều trị so sánh bao gồm dùng enoxaparin trong ít nhất 5 ngày kết hợp với điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K cho đến khi PT/INR nằm trong khoảng điều trị ($> 2,0$). Việc điều trị được tiếp tục với liều lượng thuốc đối kháng vitamin K được điều chỉnh để duy trì giá trị PT/INR trong phạm vi điều trị từ 2,0 đến 3,0.

Trong Einstein Extension, 1.197 bệnh nhân mắc DVT hoặc PE đã được nghiên cứu để ngăn ngừa DVT và PE tái phát. Thời gian điều trị kéo dài thêm 6 hoặc 12 tháng ở những bệnh nhân đã hoàn thành 6 đến 12 tháng điều trị huyết khối tĩnh mạch tùy thuộc vào đánh giá lâm sàng của người nghiên cứu. Rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày được so sánh với giả được.

Einstein DVT, PE và Extension sử dụng các kết quả hiệu quả chính và phụ giống nhau được xác định trước. Kết quả chính về hiệu quả là VTE tái phát có triệu chứng được định nghĩa là sự kết hợp của DVT tái phát hoặc PE gây tử vong hoặc không gây tử vong. Kết quả thứ cấp về hiệu quả được xác định là sự kết hợp của DVT tái phát, PE không gây tử vong và tử vong do mọi nguyên nhân.

Trong Einstein Choice, 3.396 bệnh nhân được xác nhận có DVT và/hoặc PE có triệu chứng đã hoàn thành điều trị bằng thuốc chống đông máu trong 6-12 tháng đã được nghiên cứu để phòng ngừa PE gây tử vong hoặc DVT hoặc PE tái phát có triệu chứng không gây tử vong. Những bệnh nhân có chỉ định tiếp tục dùng thuốc chống đông theo liều điều trị đã bị loại khỏi nghiên cứu. Thời gian điều trị lên tới 12 tháng tùy thuộc vào ngày ngẫu nhiên của từng cá nhân (trung bình: 351 ngày). Rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày và Rivaroxaban 10 mg một lần mỗi ngày được so sánh với 100 mg axit acetylsalicylic một lần mỗi ngày.

Kết quả chính về hiệu quả là VTE tái phát có triệu chứng được định nghĩa là sự kết hợp của DVT tái phát hoặc PE gây tử vong hoặc không gây tử vong.

Trong nghiên cứu Einstein DVT (xem Bảng 6), rivaroxaban đã được chứng minh là không thua kém enoxaparin/VKA về kết cục hiệu quả chính ($p < 0,0001$ (kiểm tra tính không thua kém); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (kiểm tra tính ưu việt)). Lợi ích lâm sàng rộng được xác định trước (kết quả chính về hiệu quả cộng với các biến cố xuất huyết nặng) được báo cáo với HR là 0,67 ((95% CI: 0,47 - 0,95), giá trị p danh nghĩa $p = 0,027$) nghiêng về rivaroxaban. Giá trị INR nằm trong khoảng điều trị trung bình là 60,3% thời gian điều trị trung bình là 189 ngày và 55,4%, 60,1% và 62,8% thời gian dự định trong 3, 6 và 12 tháng, nhóm thời gian điều trị tương ứng. Trong nhóm enoxaparin/VKA, không có mối liên hệ rõ ràng giữa mức TTR trung tâm trung bình (Thời gian trong Phạm vi INR mục tiêu là 2,0 - 3,0) ở các nhóm phân vị có kích thước bằng nhau và tỷ lệ mắc VTE tái phát ($P = 0,932$ đối với tương tác). Trong phân vị cao nhất theo trung tâm, HR với rivaroxaban so với warfarin là 0,69 (KTC 95%: 0,35 - 1,35).

Tỷ lệ mới mắc về kết quả an toàn chính (các biến cố chảy máu nặng hoặc không nặng có liên quan đến lâm sàng) cũng như kết quả an toàn thứ cấp (các biến cố chảy máu nặng) là tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị.

Bảng 4: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III EINSTEIN DVT

Dân số nghiên cứu	3.449 bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính có triệu chứng	
Liều dùng và thời gian điều trị	rivaroxaban ^a 3,6 hoặc 12 tháng N=1.731	Enoxaparin/VKA ^b trong 5 ngày sau đó dùng VKA 3,6 hoặc 12 tháng N=1.718
VTE tái phát có triệu chứng*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
PE tái phát có triệu chứng	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Triệu chứng tái phát DVT tái phát có triệu chứng	14 (0,8%)	28 (1,6%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (0,1%)	0
Tử vong do PE/Tử vong trong đó không loại trừ PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Chảy máu nặng hay chảy máu không nặng có liên quan về lâm sàng	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Các biến cố chảy máu nặng	14 (0,8%)	20 (1,2%)

* p <0,0026 (không kém hơn); HR: 1,12 (0,75 -1,68)

Bảng 5: Các kết quả hiệu quả và an toàn từ nghiên cứu pha III EINSTEIN PE

Dân số nghiên cứu	4.832 bệnh nhân có thuyên tắc phổi cấp có triệu chứng	
Liều và thời gian điều trị	Rivaroxaban 15mg BID trong 3 tuần, tiếp theo là 20 mg od 3,6 hay 12 tháng N=2.419	Enoxaparin trong 5 ngày tiếp theo là VKA 3,6 hay 12 tháng N=2.413
VTE tái phát có triệu chứng*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
PE tái phát có triệu chứng	23 (1,0%)	20 (0,8%)
DVT tái phát có triệu chứng	18 (0,7%)	17 (0,7%)
PE và DVT có triệu chứng	0	2 (0,1%)
PE tử vong/tử vong khi chưa loại trừ được PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Biến cố xuất huyết nặng	26(1,1%)	52 (2,2%)

* p <0,0026 (không kém hơn); HR: 1,12 (0,75 -1,68)

Bảng 6: Các kết quả gộp về hiệu quả và an toàn từ các nghiên cứu pha III Einstein, EINSTEIN DVT và EINSTEIN PE giai đoạn III

Dân số nghiên cứu	8.281 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi cấp có triệu chứng	
Liều lượng và thời	rivaroxaban 15mg BID trong 3 tuần,	Enoxaparin

gian điều trị	tiếp theo 20 mg od 3,6 hay 12 tháng N=4.150	trong 5 ngày tiếp theo VKA3, 6 hay 12 tháng N=4.131
VTE tái phát có triệu chứng*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
PE tái phát có triệu chứng	43 (1,0%)	38 (0,9%)
DVT tái phát có triệu chứng	32 (0,8%)	45 (1,1%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (0,1%)	2 (0,1%)
PE tử vong/tử vong khi chưa loại trừ được PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Biến cố xuất huyết nặng	40 (1,0%)	72 (1,7%)

* p < 0,001 (không kém hơn); HR: 0,89 (0,66 -1,19)

Bảng 7: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III EINSTEIN MỞ RỘNG

Dân số nghiên cứu	1.197 bệnh nhân tiếp tục điều trị và dự phòng tái phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch	
Liều dùng và thời gian điều trị	rivaroxaban 20 mg ngày 1 lần trong 6 hoặc 12 tháng N=602	Placebo trong 6 hoặc 12 tháng N=594
VTE tái phát có triệu chứng*	8(1,3%)	42(7,1%)
PE tái phát có triệu chứng	2(0,3%)	13(2,2%)
DVT tái phát có triệu chứng	5(0,8%)	31 (5,2%)
Tử vong do PE/Tử vong trong đó không loại trừ PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)

Các biến cố chảy máu nặng	4(0,7%)	0(0,0%)
---------------------------	---------	---------

* p:< 0,0001 (trội hơn)

HR: 0,19 (0,09-0,39)

Ngoài chương trình pha III EINSTEIN, một nghiên cứu thuần tập tiền cứu, không can thiệp, nhãn mở (XALIA) có đánh giá kết cục tập trung, bao gồm VTE tái phát, chảy máu nặng và tử vong đã được tiến hành. 5142 bệnh nhân bị DVT cấp đã được thu nhận để nghiên cứu an toàn dài hạn của rivaroxaban so với điều trị chống đông tiêu chuẩn trong điều kiện thực tế. Tỷ lệ chảy máu nặng, VTE tái phát và tử vong do mọi nguyên nhân của rivaroxaban lần lượt là 0,7%, 1,4% và 0,5%. Tỷ số nguy cơ so sánh rivaroxaban và điều trị tiêu chuẩn đã hiệu chỉnh có tính đến sự khác biệt về đặc điểm nền của bệnh nhân. Tỷ số nguy cơ hiệu chỉnh đối với chảy máu nặng, VTE tái phát và tử vong do mọi nguyên nhân là 0,77 (khoảng tin cậy 95% 0,40-1,50), 0,91 (khoảng tin cậy 95% 0,54-1,54) và 0,51 (95% CI 0,24-1,07).

Rivaroxaban cho thấy an toàn và hiệu quả tương tự với điều trị kháng đông tiêu chuẩn.

Những kết quả này trên bệnh nhân, thu được từ thực hành lâm sàng thường quy, phù hợp với những kết quả trong nghiên cứu EINSTEIN DVT

Các quần thể bệnh nhân đặc biệt

Ảnh hưởng lên khoảng QTc

Không ghi nhận tác dụng kéo dài khoảng QTc ở nam và nữ giới khỏe mạnh trên 50 tuổi.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Rivaroxaban được hấp thu nhanh, với nồng độ tối đa (Cmax) sau 2-4 giờ uống thuốc.

Rivaroxaban hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường uống và sinh khả dụng đường uống cao (80 -100%) với viên 10 mg, bất kể uống thuốc ở tình trạng đói/no. Việc sử dụng thuốc cùng với thức ăn không làm ảnh hưởng đến AUC hoặc Cmax của rivaroxaban ở liều 10 mg. Rivaroxaban viên có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem phần “Cách dùng, liều dùng”).

Do mức độ hấp thu giảm, sinh khả dụng đường uống của viên Rivaroxaban 20 mg uống lúc đói chỉ đạt 66%. Khi uống Rivaroxaban 20 mg cùng với thức ăn làm tăng AUC trung bình 39% so với khi uống thuốc vào lúc đói, cho thấy thuốc hấp thu hầu như hoàn toàn và có sinh khả dụng đường uống cao (xem phần “Cách dùng, liều dùng”).

Ở tình trạng no, sự hấp thu của viên Rivaroxaban 10 mg, 15 mg, 20 mg tỷ lệ thuận với liều dùng.

Tính biến thiên trong dược động học của rivaroxaban vừa phải với tính biến thiên giữa các cá thể (CV%) trong giới hạn từ 30% đến 40%. Sự hấp thu rivaroxaban tùy thuộc vào vị trí phóng thích thuốc trong đường tiêu hóa. Giảm 29% và 56% AUC và Cmax được so sánh đối với viên thuốc được báo cáo khi rivaroxaban nghiền nhỏ được phóng thích trong đoạn gần của ruột non. Sự phơi nhiễm còn giảm thêm khi thuốc được phóng thích trong đoạn xa của ruột non, hay trong đại tràng lên. Tránh dùng rivaroxaban xa với dạ dày có thể dẫn đến giảm sự hấp thu và sự phơi nhiễm liên quan đến thuốc.

Tính sinh khả dụng (AUC và Cmax) có thể so sánh đối với rivaroxaban 20 mg nghiền ra dùng cho đường uống trộn với

nước táo hay dịch treo trong nước và dùng qua ống thông dạ dày tiếp theo là thức ăn lỏng, được so sánh với uống nguyên viên thuốc. Đặc điểm dược lực học của rivaroxaban có thể dự đoán, tỉ lệ với liều, nên các kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho các liều rivaroxaban thấp hơn.

Phân bố

Gắn kết protein trong huyết tương ở người cao, xấp xỉ khoảng 92% đến 95% với albumin huyết tương là thành phần gắn kết chính. Thể tích phân bố ở mức trung bình với Vss khoảng 50Lít.

Chuyển hóa và thải trừ

Trong liều rivaroxaban uống vào có khoảng 2/3 liều bị thoái biến theo chuyển hóa, với một nửa sau đó được thải trừ qua thận và một nửa kia bị thải trừ qua đường phân. 1/3 liều dùng còn lại thải trừ trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu, phần lớn qua sự bài tiết chủ động của thận.

Rivaroxaban được chuyển hóa qua các cơ chế CYP 3A4, CYP 2J2 và cơ chế không phụ thuộc CYP. Sự thoái biến do oxyd hóa nhóm morpholinone và thủy phân các liên kết amid là các vị trí chủ yếu của sự biến đổi sinh học. Theo các nghiên cứu in vitro thì rivaroxaban là một chất nền của các protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và B crp (protein kháng ung thư vú).

Rivaroxaban ở dạng không đổi là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người với sự có mặt của các chất chuyển hóa không quan trọng hoặc có hoạt tính đang lưu hành. Độ thanh thải toàn phần của rivaroxaban là khoảng 10 L/h, được xếp vào nhóm thuốc có độ thanh thải thấp. Sự thải trừ rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải khoảng 5-9 giờ ở người trẻ và khoảng 11-13 giờ ở người già.

Bệnh nhân lão khoa

Ở bệnh nhân cao tuổi, nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn ở người trẻ tuổi với giá trị AUC trung bình cao hơn xấp xỉ gấp 1,5 lần, phần lớn do giảm (rõ ràng) độ thanh thải toàn phần và độ thanh thải qua thận (xem phần “Cách dùng, liều dùng”).

Giới

Giữa bệnh nhân nam và nữ không có sự khác biệt về dược động học trên lâm sàng (xem phần “Cách dùng, liều dùng”).

Cân nặng

Các mức của cân nặng cơ thể (< 50 kg so với > 120 kg) chỉ có ảnh hưởng nhỏ lên nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (dưới 25%) (xem phần “Cách dùng, liều dùng”).

Trẻ em và thanh thiếu niên

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập (xem phần “Cách dùng, liều dùng”).

Sự khác biệt về dân tộc

Không có sự khác nhau về dược động học và dược lực học liên quan lâm sàng giữa các bệnh nhân da trắng, người Mỹ gốc Phi, Tây Ba Nha hoặc Bồ Đào Nha, Nhật Bản và Trung Quốc (xem phần “Cách dùng, liều dùng”).

Suy giảm chức năng gan

Ảnh hưởng của sự suy giảm chức năng gan lên dược động học của rivaroxaban được nghiên cứu trên các đối tượng được phân nhóm theo hệ thống xếp loại Child Pugh, một quy trình chuẩn trong phát triển lâm sàng. Mục đích ban đầu của xếp loại Child Pugh là đánh giá tiên lượng bệnh gan mạn tính, chủ yếu là xơ gan. Ở bệnh nhân dự định dùng thuốc chống đông, điều quan trọng của suy giảm chức năng gan là giảm tổng hợp các yếu tố đông máu bình thường ở gan. Vì điều này chỉ do được nhờ một trong năm do lường lâm sàng/hóa sinh trong hệ thống phân loại Child Pugh, nên không có mối tương quan

rõ ràng giữa nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân với sự sắp xếp phân loại của hệ thống này. Do đó, quyết định điều trị thuốc chống đông cho bệnh nhân phải độc lập với xếp loại Child Pugh.

Chống chỉ định Rivaroxaban ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu, dẫn đến nguy cơ chảy máu liên quan lâm sàng (xem phần “Chống chỉ định”). Ở bệnh nhân xơ gan suy giảm chức năng gan ở mức độ nhẹ (được xếp loại Child Pugh A) được động học của rivaroxaban chỉ thay đổi nhỏ (trung bình AUC của rivaroxaban tăng 1,2 lần), gần như tương đương với mức đạt được ở nhóm đối chứng khỏe mạnh. Không ghi nhận thấy sự khác biệt có liên quan về đặc tính dược lực học giữa các nhóm này.

Ở bệnh nhân xơ gan suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình (được xếp loại Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban tăng đáng kể, gấp 2,3 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh do sự thanh thải thuốc giảm đi đáng kể thể hiện bệnh gan rõ rệt. AUC không gắn kết tăng gấp 2,6 lần. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng. Sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa tăng gấp 2,6 lần so với trên người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT tương tự tăng gấp 2,1 lần. PT trong xét nghiệm đông máu toàn bộ đánh giá con đường ngoại sinh bao gồm các yếu tố đông máu VII, X, V, II và I được tổng hợp ở gan. Bệnh nhân suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình thường nhạy cảm hơn với rivaroxaban, dẫn đến đồ thị biểu diễn mối quan hệ Dược động học/Dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ và PT trở nên dốc đứng hơn.

Hiện không có dữ liệu về các bệnh nhân Child Pugh (xem phần “Cách dùng, liều dùng” “Chống chỉ định”).

Suy giảm chức năng thận

Sự phơi nhiễm của rivaroxaban tăng lên ngược lại với sự giảm chức năng thận được đánh giá qua độ thanh thải creatinin.

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ (CrC: < 80 mL/phút), trung bình (CrC: < 50 mL/phút) và nặng (CrC: < 30 mL/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết thanh (AUC) lần lượt tăng gấp 1,4, 1,5 và 1,6 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh (xem phần “Cách dùng, liều dùng”, “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Sự tăng tác dụng dược lực học tương ứng rõ rệt hơn (xem phần “Cách dùng, liều dùng”, “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa nói chung tăng lần lượt gấp 1,5, 1,9 và 2,0 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh, sự kéo dài PT tương tự tăng tương ứng là gấp 1,3, 2,2 và 2,4 lần. Không có dữ liệu về bệnh nhân có CrC < 15 mL/phút.

Khuyến cáo không sử dụng thuốc ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 mL/phút. Nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng có độ thanh thải creatinin 15-30 mL/phút. (xem phần “Cách dùng, liều dùng”, “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”). Do bởi bệnh nền, nên những bệnh nhân có suy giảm chức năng thận nặng có nguy cơ tăng cả chảy máu và huyết khối.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt cho người dựa trên các nghiên cứu quy ước về dược lý học an toàn, độc tính với một liều duy nhất, độc tính với ánh sáng, độc tính về di truyền, khả năng sinh ung thư và độc tính sinh sản. Các tác dụng được quan sát thấy trong những nghiên cứu độc tính liều lặp lại đều chủ yếu là do hoạt tính về dược lực học tăng quá mức của rivaroxaban. Trên chuột, nồng độ IgG và IgA trong huyết tương gia tăng được thấy ở nồng độ phơi nhiễm có liên quan về lâm sàng. Trên chuột, không thấy có

ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản liên quan đến phương thức tác dụng dược lý học của rivaroxaban (chẳng hạn các biến chứng xuất huyết). Độc tính trên phôi thai (mất phôi thai sau khi cấy, sự hóa xương chậm tiến triển, nhiều đốm sáng màu sắc trên gan) và tần suất xuất hiện (incidence) các dị tật thường gặp cũng như các thay đổi của nhau thai được quan sát thấy ở những nồng độ huyết tương có liên quan về lâm sàng. Trong nghiên cứu trước và sau sinh ở chuột, khả năng sống của chuột con giảm được quan sát thấy ở những liều lượng độc đối với chuột mẹ.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Vi nhôm/PVP;

Hộp 1 vi × 10 viên. Hộp 3 vi × 10 viên

Hộp 1 vi × 14 viên. Hộp 2 vi × 14 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: USP 46

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

CÔNG TY TNHH MTV 120 ARMEPHACO

Địa chỉ: 118- Vũ Xuân Thiều- Phường Phúc Lợi- Quận Long Biên – Thành phố Hà Nội.

Điện thoại: 0243.6740054 Fax: 0243.6740019

Hà nội ngày: 06 tháng 06 năm 2024

CÔNG TY ĐĂNG KÝ

CÔNG TY CỔ PHẦN DTS VIỆT NAM



GIÁM ĐỐC

Vũ Thị Doan Trang