https://trungtamthuoc.com/

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Naxat 15 mg film-coated tablets

(Rivaroxaban 15 mg)

1. Tên thuốc

Naxat 15 mg film-coated tablets

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

3. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim Naxat 15 mg film-coated tablets có chứa:

Hoạt chất: 15 mg rivaroxaban.

Tá dược viên nhân: Lactose monohydrate, Sodium laurilsulfate, Hypromellose (E464) Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose (E460), Colloidal silica anhydrous.
Tá dược bao phim Opadry® Orange 04F530006 bao gồm: Hypromellose (E464), Titanium dioxide (E171), Macrogol, Sunset yellow FCF (E110), Iron oxide red (E172).

4. Dạng bào chế

Viên nén bao phim

Viên nén bao phim màu cam nhạt, hình tròn, hai mặt lồi (đường kính khoảng 6 mm) có khắc số "15" ở một mặt.

DELORBIS
Pharmaceuticals Ltd
17 Ashnon Street
Egkomi Industrial Area
2643 Egkomi
P.O. Box 28029
2081 Lefkosia, Cyprus
T. +357 22 845 000
F. +357 22 845 102
E delorbis@delorbispharma.eu

https://trungtamthuoc.com/

5. Chỉ định

Người lớn

Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do van tim có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ, chẳng hạn như suy tim sung huyết, tăng huyết áp, tuổi ≥ 75, đái tháo đường, tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE), và dự phòng tái phát DVT và PE ở người lớn (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc dành cho bệnh nhân PE không ổn định về mặt huyết động)

Trẻ em

Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) và dự phòng VTE tái phát ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi và cân nặng từ 30 kg đến 50 kg sau ít nhất 5 ngày điều trị chống đông đường tiêm ban đầu.

6. Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở người lớn

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

Việc điều trị bằng Naxat nên được tiếp tục trong thời gian dài nếu lợi ích phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân lớn hơn nguy cơ chảy máu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Nếu quên uống một liều, bệnh nhân nên uống Naxat ngay khi nhớ ra và tiếp tục uống thuốc vào ngày hôm sau với liều dùng một lần mỗi ngày theo khuyến cáo. Không nên dùng gấp đôi liều trong cùng một ngày để bù cho liều đã quên không uống.

Điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa DVT và PE tái phát ở người lớn

Liều khuyến cáo cho việc bắt đầu điều trị DVT hoặc PE cấp tính là 15 mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần đầu tiên, sau đó là 20 mg x 1 lần/ngày để tiếp tục điều trị và phòng ngừa DVT và PE tái phát.

Thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) nên được cân nhắc ở những bệnh nhân bị DVT hoặc PE do các yếu tố nguy cơ lớn tạm thời gây ra (ví dụ như đại phẫu hoặc chấn thương gần đây). Thời gian điều trị dài hơn nên được xem xét đối với các bệnh nhân bị DVT hoặc PE có yếu tố khởi phát không liên quan đến các yếu tố nguy cơ lớn tạm thời, DVT hoặc PE không rõ nguyên nhân hoặc có tiền sử DVT hoặc PE tái phát.

https://trungtamthuoc.com/

Khi cần phòng ngừa DVT và PE tái phát (sau khi hoàn thành liệu pháp điều trị DVT hoặc PE ít nhất 6 tháng), liều khuyến cáo là 10 mg một lần mỗi ngày. Ở những bệnh nhân được coi là có nguy cơ tái phát DVT hoặc PE cao, chẳng hạn như những người có bệnh đi kèm phức tạp hoặc những người đã tái phát DVT hoặc PE khi phòng ngừa bằng Naxat 10 mg một lần mỗi ngày, nên cân nhắc dùng liều Rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày.

Thời gian điều trị và việc lựa chọn liều dùng nên được cá nhân hóa sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích điều trị so với nguy cơ chảy máu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

	Khoảng thời gian	**Lịch trình liều dùng**	**Tổng liều dùng hàng ngày**
Điều trị và phòng ngừa DVT và PE tái phát	Ngày 1 – 21	15 mg hai lần mỗi ngày	30mg
	Ngày 22 trở đi	20 mg một lần mỗi ngày	20mg
Phòng ngừa DVT và PE tái phát	Sau khi hoàn thành ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE	10 mg một lần mỗi ngày hoặc 20 mg một lần mỗi ngày	10mg hoặc 20 mg

Nếu quên uống một liều trong giai đoạn điều trị 15 mg x 2 lần/ngày (ngày 1 - 21), bệnh nhân nên uống Naxat ngay để đảm bảo uống đủ 30 mg Naxat mỗi ngày. Trong trường hợp này, có thể uống hai viên 15 mg cùng một lúc. Bệnh nhân nên tiếp tục uống liều 15 mg x 2 lần/ngày như khuyến cáo vào ngày hôm sau.

Nếu quên uống một liều trong giai đoạn điều trị một lần mỗi ngày, bệnh nhân nên uống Naxat ngay lập tức và tiếp tục uống liều một lần mỗi ngày vào ngày hôm sau theo khuyến cáo. Không được tăng gấp đôi liều trong cùng ngày để bù cho liều đã quên.

Điều trị VTE và phòng ngừa VTE tái phát ở trẻ em và thanh thiếu niên

Điều trị bằng Naxat ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi nên được bắt đầu sau ít nhất 5 ngày điều trị chống đông đường tiêm ban đầu (xem mục Đặc tính dược lực học).

Liều dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên được tính dựa trên cân nặng cơ thể.

- Cân nặng cơ thể từ 30 đến 50 kg:
  Liều dùng khuyến cáo là 15 mg rivaroxaban mỗi ngày một lần. Đây là liều tối đa trong ngày.
- Cân nặng cơ thể từ 50 kg trở lên:
  Liều dùng khuyến cáo là 20 mg rivaroxaban mỗi ngày một lần. Đây là liều tối đa trong ngày.

https://trungtamthuoc.com/

- Đối với bệnh nhân có cân nặng dưới 30 kg, tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc rivaroxaban dạng cốm để pha hỗn dịch uống.

Cần theo dõi cân nặng của trẻ và xem xét liều dùng thường xuyên để đảm bảo duy trì liều điều trị phù hợp. Việc điều chỉnh liều chỉ nên dựa trên những thay đổi về cân nặng cơ thể.

Việc điều trị nên được tiếp tục trong ít nhất 3 tháng đối với trẻ em và thanh thiếu niên. Khi cần thiết về mặt lâm sàng, thời gian điều trị có thể kéo dài đến 12 tháng. Hiện chưa có dữ liệu ở trẻ em để hỗ trợ việc giảm liều sau 6 tháng điều trị. Lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị sau 3 tháng cần được đánh giá riêng biệt cho từng bệnh nhân, cân nhắc giữa nguy cơ tái phát huyết khối và nguy cơ chảy máu tiềm ẩn.
Nếu quên một liều, liều bị quên nên được uống càng sớm càng tốt ngay sau khi nhớ ra, nhưng chỉ trong cùng một ngày. Nếu không thể uống trong ngày đó, bệnh nhân nên bỏ qua liều và tiếp tục với liều tiếp theo như chỉ định. Tuyệt đối không được dùng gấp đôi liều để bù cho liều đã quên.

Chuyển từ thuốc kháng vitamin K (VKA) sang Naxat

- Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân :
  Nên ngừng điều trị bằng VKA và bắt đầu điều trị bằng Naxat khi chỉ số INR ≤ 3,0.
- Điều trị DVT, PE và dự phòng tái phát ở người lớn và điều trị VTE và dự phòng tái phát ở trẻ em:
  Nên ngừng điều trị bằng VKA và bắt đầu điều trị bằng Naxat khi INR ≤ 2,5.

Khi chuyển từ VKA sang Naxat, chỉ số INR sẽ tăng giả sau khi dùng rivaroxaban. Chỉ số INR không có giá trị để đo lường hoạt tính chống đông của rivaroxaban và do đó không nên sử dụng (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Chuyển từ Naxat sang thuốc kháng vitamin K (VKA)

Có thể xảy ra tình trạng chống đông không đầy đủ trong thời gian chuyển tiếp từ rivaroxaban sang VKA. Cần đảm bảo tình trạng chống đông đầy đủ, liên tục trong bất kỳ thời gian chuyển đổi sang thuốc chống đông thay thế. Cần lưu ý rằng rivaroxaban có thể góp phần làm tăng chỉ số INR. Đối với các bệnh nhân chuyển đổi từ rivaroxaban sang VKA, thì nên sử dụng đồng thời rivaroxaban và VKA cho tới khi INR >2,0.
Trong hai ngày đầu của thời gian chuyển đổi, nên sử dụng liều VKA tiêu chuẩn, tiếp đến là liều VKA dựa trên xét nghiệm INR (thực hiện sau 24 giờ so với liều dùng rivaroxaban trước đó nhưng trước liều dùng rivaroxaban tiếp theo). Sau khi ngừng dùng Naxat, tiến hành xét nghiệm INR 24 giờ sau liều dùng cuối cùng để có kết quả tin cậy (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược động học).

https://trungtamthuoc.com/

Trẻ em:
Trẻ em chuyển từ Naxat sang VKA cần tiếp tục dùng Naxat trong 48 giờ sau liều VKA đầu tiên. Sau 2 ngày dùng đồng thời, cần đo INR trước liều Naxat kế tiếp. Việc dùng đồng thời Naxat và VKA nên được tiếp tục cho đến khi INR ≥ 2,0. Sau khi ngừng dùng Naxat, tiến hành xét nghiệm INR 24 giờ sau liều dùng cuối cùng để có kết quả tin cậy (xem mục trên và phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Chuyển từ thuốc chống đông đường tiêm sang Naxat
Đối với bệnh nhân người lớn và trẻ em hiện đang dùng thuốc chống đông đường tiêm, ngừng thuốc chống đông đường tiêm và bắt đầu dùng Naxat từ 0 đến 2 giờ trước thời điểm phải dùng thuốc chống đông đường tiêm tiếp theo (ví dụ như heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc tại thời điểm ngừng thuốc chống đông đường tiêm liên tục (ví dụ như heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch).

Chuyển từ Naxat sang thuốc chống đông đường tiêm
Ngừng dùng Naxat và tiêm liều thuốc chống đông đường tiêm đầu tiên vào thời điểm dùng liều Naxat tiếp theo.

Bệnh nhân đặc biệt
Suy thận
Người lớn:
Dữ liệu lâm sàng hạn chế đối với bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban trong huyết tương tăng đáng kể. Do đó, Naxat phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

Ở những bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút) hoặc nặng (độ thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút), liều dùng khuyến cáo được áp dụng như sau:

- Để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim, liều khuyến cáo là 15 mg một lần mỗi ngày (xem mục Đặc tính dược động học).
- Để điều trị DVT, điều trị PE và dự phòng DVT và PE tái phát: bệnh nhân nên được điều trị bằng 15 mg hai lần mỗi ngày trong 3 tuần đầu tiên. Sau đó, khi liều khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ngày, nên cân nhắc giảm liều từ 20 mg x 1 lần/ngày xuống 15 mg x 1 lần/ngày nếu đánh giá nguy cơ chảy máu của bệnh nhân lớn hơn nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi. Khuyến cáo sử dụng liều 15 mg dựa trên mô hình PK và chưa được nghiên cứu trên lâm

https://trungtamthuoc.com/

sàng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học).
Khi liều khuyến cáo là 10 mg một lần mỗi ngày, không cần phải điều chỉnh liều so với liều khuyến cáo.

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 – 80 ml/phút) (xem mục Đặc tính dược động học).

Trẻ em:

- Trẻ em và thanh thiếu niên bị suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận 50 - 80 mL/phút/1,73 m^2): dựa trên dữ liệu ở người lớn và dữ liệu còn hạn chế ở trẻ em (xem mục Đặc tính dược động học), không cần điều chỉnh liều.
- Trẻ em và thanh thiếu niên bị suy thận trung bình hoặc nặng (tốc độ lọc cầu thận < 50 mL/phút/1,73 m^2) : Không khuyến cáo dùng Naxat vì chưa có dữ liệu lâm sàng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Suy gan
Naxat chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu có ý nghĩa lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan có Child Pugh B và C (xem mục Chống chỉ định và Đặc tính dược động học).
Không có dữ liệu lâm sàng ở trẻ em bị suy gan.

Người cao tuổi
Không cần điều chỉnh liều (xem mục Đặc tính dược động học)

Cân nặng cơ thể
Không cần điều chỉnh liều cho người lớn (xem mục Đặc tính dược động học)
Đối với trẻ em, liều dùng được xác định dựa trên cân nặng cơ thể.

Giới tính
Không cần điều chỉnh liều (xem mục Đặc tính dược động học)

Bệnh nhân thực hiện chuyển nhịp tim
Naxat có thể được bắt đầu hoặc tiếp tục sử dụng ở những bệnh nhân cần thực hiện chuyển nhịp tim.

https://trungtamthuoc.com/

Đối với chuyển nhịp tim có hướng dẫn bằng siêu âm tim qua thực quản (TEE) ở những bệnh nhân chưa từng điều trị chống đông trước đó, điều trị bằng Naxat nên được bắt đầu ít nhất 4 giờ trước khi chuyển nhịp để đảm bảo hiệu quả chống đông đầy đủ (xem mục Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học). Ở tất cả bệnh nhân, cần xác nhận trước khi thực hiện chuyển nhịp rằng bệnh nhân đã dùng Naxat đúng theo chỉ định. Việc quyết định bắt đầu điều trị và thời gian điều trị nên dựa trên các khuyến nghị đã được thiết lập trong hướng dẫn điều trị chống đông cho bệnh nhân thực hiện chuyển nhịp tim.

Bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim được can thiệp động mạch vành qua da (PCI) có đặt stent
Có ít kinh nghiệm về việc giảm liều rivaroxaban 15 mg một lần mỗi ngày (hoặc rivaroxaban 10 mg một lần mỗi ngày cho bệnh nhân suy thận mức độ trung bình [độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút]) kết hợp thuốc ức chế P2Y12 trong thời gian tối đa 12 tháng ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim cần dùng thuốc chống đông đường uống và thực hiện PCI kèm đặt stent (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học).

Trẻ em
Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở trẻ em từ 0 đến < 18 tuổi chưa xác định trong chỉ định dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim. Dữ liệu không có sẵn. Do đó, không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi trong các chỉ định khác ngoài điều trị VTE và dự phòng VTE tái phát.

Cách dùng
Người lớn
Naxat được dùng qua đường uống.
Thuốc này phải được uống cùng thức ăn (xem mục Đặc tính dược động học).

Nghiền viên thuốc
Đối với những bệnh nhân không thể nuốt toàn bộ viên thuốc, có thể nghiền viên thuốc Naxat và trộn với nước hoặc táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và uống. Sau khi nghiền viên nén bao phim Naxat 15 mg hoặc 20 mg, nên uống ngay cùng với thức ăn.
Naxat nghiền nát cũng có thể được đưa qua ống thông dạ dày (xem mục Đặc tính dược động học).

Trẻ em và thanh thiếu niên nặng từ 30 kg đến 50 kg
Naxat được dùng qua đường uống.
Bệnh nhân cần được hướng dẫn nuốt nguyên viên thuốc cùng với một ít nước. Thuốc cũng nên được uống cùng với thức ăn (xem mục Đặc tính dược động học). Các viên thuốc nên được uống cách nhau khoảng 24 giờ.

https://trungtamthuoc.com/

Trong trường hợp bệnh nhân nôn ngay hoặc nôn trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc, nên cho bệnh nhân uống lại liều mới. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân nôn sau hơn 30 phút uống thuốc, không được uống lại liều đó và nên uống liều tiếp theo theo lịch trình.

Không được bẻ viên thuốc để chia liều viên thuốc.

Nghiền viên thuốc

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, nên sử dụng thuốc rivaroxaban dạng cốm để pha hỗn dịch uống.

Trong trường hợp hỗn dịch uống không có sẵn ngay, nếu kê đơn liều 15 mg hoặc 20 mg rivaroxaban, có thể nghiền viên 15 mg hoặc 20 mg và trộn với nước hoặc nước táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và sau đó cho bệnh nhân uống.

Viên thuốc đã nghiền có thể được dùng qua ống thông mũi - dạ dày hoặc ống thông dạ dày (xem mục Đặc tính dược động học).

7. Chống chỉ định

Chống chỉ định Naxat ở bệnh nhân mẫn cảm với rivaroxaban hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Đang có chảy máu nặng trên lâm sàng.

Bệnh nhân có tổn thương hoặc có bệnh lý, nếu được xem là một nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng. Điều này có thể bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, xuất hiện khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, chấn thương não hoặc cột sống gần đây, phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt 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 bất thường mạch máu lớn trong cột sống hoặc nội sọ.

Điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông nào khác, ví dụ như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v.), các dẫn xuất heparin (fondaparinux, v.v.), thuốc chống đông đường uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, v.v.), trừ những trường hợp đặc biệt trong liệu trình chuyển đổi thuốc chống đông (xem mục Liều dùng và cách dùng) hoặc khi UFH được dùng ở liều cần thiết để duy trì mở ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch trung tâm (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Bệnh nhân mắc bệnh gan liên quan đến bệnh lý đông máu và nguy cơ chảy máu có ý nghĩa trên lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan có Child Pugh B và C (xem mục Đặc tính dược động học).

Phụ nữ mang thai và cho con bú (xem mục Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú).

https://trungtamthuoc.com/

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Khuyến cáo nên theo dõi lâm sàng phù hợp với hướng dẫn chống đông máu trong suốt thời gian điều trị.

Nguy cơ xuất huyết

Cũng như các thuốc chống đông khác, bệnh nhân dùng Naxat cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu chảy máu. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng trong các tình trạng có nguy cơ xuất huyết cao. Nên ngừng dùng Naxat nếu xảy ra xuất huyết (xem mục Quá liều và cách xử trí).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (như chảy máu cam, lợi, tiêu hóa, tiết niệu sinh dục bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc chảy máu kinh nguyệt nhiều hơn) và thiếu máu được thấy thường xuyên hơn trong quá trình điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ, thì các test xét nghiệm hemoglobin/hematocrit có thể có giá trị để phát hiện chảy máu tiềm ẩn và định lượng mức độ ảnh hưởng trên lâm sàng khi xuất huyết rõ ràng, khi được xem là thích đáng.

Một vài phân nhóm bệnh nhân, như được nêu chi tiết bên dưới, có nguy cơ chảy máu cao hơn. Những bệnh nhân này cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của biến chứng chảy máu và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Bất kỳ tình trạng giảm hemoglobin hoặc huyết áp nào không rõ nguyên nhân đều phải tìm kiếm vị trí chảy máu.

Mặc dù việc điều trị bằng rivaroxaban không cần phải theo dõi thường quy mức độ phơi nhiễm, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo lường với xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa được hiệu chuẩn có thể hữu ích trong những trường hợp ngoại lệ khi kiến thức về mức độ phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp đưa ra quyết định lâm sàng, ví dụ như quá liều và phẫu thuật cấp cứu (xem mục Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học).

Trẻ em

Có ít dữ liệu ở trẻ em bị huyết khối tĩnh mạch não và xoang có nhiễm trùng CNS (xem mục Đặc tính dược lực học). Nguy cơ chảy máu nên được đánh giá cẩn thận trước và trong quá trình điều trị bằng rivaroxaban.

Suy thận

Ở những 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) có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Naxat phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có độ thanh

https://trungtamthuoc.com/

thải creatinin 15 - 29 ml/phút. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút (xem mục Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược động học).
Naxat nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận đang dùng đồng thời các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).
Naxat không được khuyến cáo dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên bị suy thận trung bình hoặc nặng (tốc độ lọc cầu thận < 50 mL/phút/1,73 m2), vì chưa có dữ liệu lâm sàng.

Tương tác với các thuốc khác
Không khuyến cáo sử dụng Naxat ở những bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống nấm nhóm azole tác dụng toàn thân (như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) hoặc thuốc chống HIV ức chế protease (ví dụ ritonavir). Các thuốc này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp và do đó có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (trung bình cao gấp 2,6 lần) tới mức có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu trên lâm sàng. Không có dữ liệu lâm sàng nào ở trẻ em đang điều trị toàn thân đồng thời với chất ức chế mạnh cả CYP 3A4 và P- gp (xem mục 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), acid 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 mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Các yếu tố nguy cơ xuất huyết khác
Giống như các thuốc chống huyết khối khác , rivaroxaban không được khuyến cáo ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao như:
- rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải
- tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát được
- bệnh loét đường tiêu hóa đang tiến triển có khả năng dẫn đến biến chứng chảy máu (ví dụ bệnh viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản)
- bệnh võng mạc do mạch máu
- chứng giãn phế quản hoặc tiền sử chảy máu phổi

Bệnh nhân ung thư
Bệnh nhân mắc u ác tính có thể đồng thời có nguy cơ chảy máu và huyết khối cao hơn. Lợi ích cá nhân của việc điều trị chống huyết khối nên được cân nhắc so với nguy cơ chảy máu ở những bệnh nhân ung thư tiến triển tùy thuộc vào vị trí khối u, liệu pháp chống ung thư và giai đoạn bệnh. Các khối u nằm ở đường tiêu hóa hoặc đường tiết niệu sinh dục có liên quan đến nguy cơ chảy máu tăng lên trong quá trình điều trị bằng rivaroxaban.
Chống chỉ định sử dụng rivaroxaban ở những bệnh nhân mắc khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao (xem mục Chống chỉ định).

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân có van tim nhân tạo

Không nên sử dụng Rivaroxaban để phòng ngừa huyết khối ở những bệnh nhân mới trải qua phẫu thuật thay van động mạch chủ qua da (TAVR). Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có van tim nhân tạo; do đó, không có dữ liệu nào hỗ trợ rằng Naxat cung cấp khả năng chống đông máu đầy đủ ở nhóm bệnh nhân này. Không khuyến cáo điều trị bằng Naxat 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 ba xét nghiệm dương tính (đối với thuốc chống đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), điều trị bằng DOAC có thể liên quan đến tăng tỷ lệ tái phát các biến cố huyết khối so với kháng vitamin K.

Bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim được phẫu thuật PCI có đặt stent

Dữ liệu lâm sàng có được từ một nghiên cứu can thiệp với mục tiêu chính là đánh giá tính an toàn ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim thực hiện PCI có đặt stent. Dữ liệu về hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này còn hạn chế (xem mục Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược lực học). Hiện không có dữ liệu đối với các bệnh nhân trong nhóm này có tiền sử đột quỵ hoặc thiếu máu não thoáng qua (TIA).

Bệnh nhân PE không ổn định về mặt huyết động hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hoặc phẫu thuật lấy huyết khối ở phổi

Naxat không được khuyến cáo thay thế cho heparin không phân đoạn ở những bệnh nhân bị thuyên tắc phổi không ổn định về mặt huyết động hoặc có thể được điều trị bằng thuốc tiêu huyết khối hoặc phẫu thuật lấy huyết khối ở phổi vì tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được xác định trong những trường hợp lâm sàng này.

Gây tê tủy sống/ngoài màng cứng hoặc chọc dò

Khi gây tê trục thần kinh (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc tủy sống/ngoài màng cứng ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để phòng ngừa biến chứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sẽ có nguy cơ phát triển tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống dẫn tới liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ của các biến chứng này có thể tăng lên do sử dụng ống thông ngoài màng cứng dẫn lưu sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chọc ngoài màng cứng hoặc tủy sống nhiều lần hoặc chấn thương. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên các dấu hiệu và triệu chứng suy giảm thần kinh (ví dụ tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu phát hiện tổn thương thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp trục thần kinh, bác sĩ nên cân

https://trungtamthuoc.com/

nhắc lợi ích tiềm ẩn so với nguy cơ ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông hoặc ở những bệnh nhân sẽ dùng thuốc chống đông để dự phòng huyết khối. Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng rivaroxaban 15 mg trong những tình huống này.
Để giảm nguy cơ chảy máu tiềm ẩn liên quan đến việc sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê trục thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống, nên xem xét hồ sơ dược động học của rivaroxaban. Đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc tủy sống được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông của rivaroxaban được ước tính là thấp. Tuy nhiên, thời điểm chính xác để đạt được tác dụng chống đông đủ thấp ở mỗi bệnh nhân vẫn chưa được biết và cần cân nhắc so với tính cấp thiết của việc chẩn đoán.
Việc rút ống thông ngoài màng cứng và dựa trên các đặc tính dược động học chung, phải đợi ít nhất sau 2 lần thời gian bán thải, tức ít nhất là 18 giờ ở bệnh nhân trưởng thành trẻ tuổi và 26 giờ ở bệnh nhân cao tuổi sau lần dùng rivaroxaban cuối cùng (xem mục Đặc tính dược động học). Sau khi rút ống thông, phải đợi ít nhất 6 giờ trước khi dùng liều rivaroxaban tiếp theo.
Nếu có sang thương do chọc dò, rivaroxaban nên được uống chậm lại 24 giờ.
Không có dữ liệu về thời điểm đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng ở trẻ em khi dùng rivaroxaban. Trong những trường hợp này, nên ngừng dùng rivaroxaban và cân nhắc dùng thuốc chống đông đường tiêm tác dụng ngắn.

Khuyến cáo về liều dùng trước và sau các thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật
Nếu cần phải tiến hành thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên ngừng dùng Naxat 15 mg ít nhất 24 giờ trước khi can thiệp, nếu có thể và dựa trên đánh giá lâm sàng của bác sĩ.
Nếu không thể trì hoãn thủ thuật, cần đánh giá nguy cơ tăng chảy máu so với mức độ khẩn cấp của can thiệp.
Naxat nên được sử dụng lại càng sớm càng tốt sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật nếu tình trạng lâm sàng cho phép và đã cầm máu đầy đủ theo chỉ định của bác sĩ điều trị (xem mục Đặc tính dược động học).

Người cao tuổi
Nguy cơ xuất huyết có thể tăng theo độ tuổi (xem mục Đặc tính dược động học).

Phản ứng trên da
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 khảo sát sau khi đưa thuốc ra thị trường liên quan đến việc sử dụng rivaroxaban (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất gặp phải những phản ứng này trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị: trong phần lớn các trường hợp, các phản ứng khởi phát trong vòng những tuần đầu tiên của quá trình điều trị. Nên ngừng dùng rivaroxaban khi gặp sự cố xuất hiện lần đầu tiên của phát ban da nghiêm trọng (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.

https://trungtamthuoc.com/

Thông tin về tá dược

Naxat chứa lactose monohydrate. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc có chứa sunset yellow FCF aluminum lake (E110), có thể gây phản ứng dị ứng.

Thuốc này chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên, được coi như 'không có natri'.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được xác định ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Do độc tính sinh sản tiềm ẩn, nguy cơ chảy máu nội sinh và bằng chứng cho thấy rivaroxaban đi qua nhau thai, chống chỉ định Naxat trong thời kỳ mang thai (xem mục Chống chỉ định).

Phụ nữ có khả năng sinh con nên tránh mang thai trong thời gian điều trị bằng rivaroxaban.

Phụ nữ cho con bú

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được xác định ở phụ nữ cho con bú. Dữ liệu từ động vật cho thấy rivaroxaban được tiết vào sữa. Do đó, chống chỉ định Naxat trong thời gian cho con bú (xem mục Chống chỉ định). Cần phải đưa ra quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng/kiêng 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 động nào.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Rivaroxaban có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Các phản ứng có hại như ngất xỉu (tần suất: không phổ biến) và chóng mặt (tần suất: phổ biến) đã được báo cáo (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Bệnh nhân gặp phải các phản ứng có hại này không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

11.1. Tương tác thuốc

Mức độ tương tác thuốc ở trẻ em chưa được biết. Dữ liệu tương tác thuốc được đề cập bên dưới được thu thập ở người lớn và các cảnh báo trong phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc cần được tính đến đối với trẻ em.

https://trungtamthuoc.com/

Chất ức chế CYP3A4 và P- gp

Dùng đồng thời rivaroxaban với ketoconazole (400 mg một lần một ngày) hoặc ritonavir (600 mg hai lần một ngày) dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban tăng 2,6 lần/2,5 lần và C max trung bình của rivaroxaban tăng 1,7 lần/1,6 lần cùng với sự gia tăng không đáng kể về tác dụng dược lực học có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, không khuyến cáo sử dụng Naxat ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc chống nấm nhóm azole tác dụng toàn thân như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc thuốc ức chế protease HIV. Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các hoạt chất chỉ ức chế mạnh một trong các con đường thải trừ rivaroxaban, hoặc CYP3A4 hoặc P-gp, được cho là sẽ làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở mức thấp hơn. Ví dụ, clarithromycin (500 mg hai lần một ngày), được coi là chất ức chế CYP3A4 mạnh và chất ức chế P-gp vừa phải, khi sử dụng đồng thời dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban tăng 1,5 lần và C_{max} tăng 1,4 lần. Tương tác với clarithromycin có thể không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. (Đối với bệnh nhân suy thận: xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Erythromycin (500 mg ba lần một ngày), ức chế CYP3A4 và P-gp ở mức độ vừa phải, khi sử dụng đồng thời dẫn đến AUC và Cmax trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,3 lần. Tương tác với erythromycin có thể không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.
Ở những đối tượng suy thận nhẹ, erythromycin (500 mg ba lần một ngày) làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,8 lần và Cmax tăng 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 trung bình của rivaroxaban gấp 2,0 lần và Cmax tăng 1,6 lần so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời. Tác dụng của erythromycin là cộng hợp với tác dụng của suy thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Fluconazole (400 mg một lần mỗi ngày), được coi là chất ức chế CYP3A4 vừa phải, dẫn đến tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,4 lần và tăng Cmax trung bình 1,3 lần. Tương tác với fluconazole có thể không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. (Đối với bệnh nhân suy thận: xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Do dữ liệu lâm sàng về dronedarone còn hạn chế, nên tránh dùng đồng thời với rivaroxaban.

Thuốc chống đông máu

https://trungtamthuoc.com/

Sau khi dùng kết hợp enoxaparin (40 mg đơn liều) với rivaroxaban (10 mg đơn liều), ghi nhận có tác dụng cộng hợp lên hoạt tính ức chế yếu tố Xa nhưng không có bất kỳ tác dụng bổ sung nào lên xét nghiệm đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng đến dược động học của rivaroxaban.
Do nguy cơ chảy máu tăng cao, cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác (xem mục Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

NSAID/thuốc ức chế kết tập tiểu cầu
Không thấy kéo dài thời gian chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng sau khi dùng đồng thời rivaroxaban (15 mg) và naproxen 500 mg. Tuy nhiên, đáp ứng dược lực học trên một số bệnh nhân có thể rõ rệt hơn.
Không có tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng nào được quan sát thấy khi rivaroxaban được dùng đồng thời với 500 mg acid acetylsalicylic.
Clopidogrel (liều nạp 300 mg tiếp theo là liều duy trì 75 mg) không thấy có tương tác dược động học với rivaroxaban (15 mg) nhưng đã quan sát thấy thời gian chảy máu tăng đáng kể ở một nhóm bệnh nhân không có tương quan với sự kết tập tiểu cầu, P-selectin hoặc nồng độ thụ thể GPIIb/IIIa.
Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với NSAID (bao gồm acid acetylsalicylic) và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu vì các thuốc này thường làm tăng nguy cơ chảy máu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Thuốc SSRI/SNRI
Cũng như các thuốc chống đông khác, có thể có khả năng bệnh nhân bị tăng nguy cơ chảy máu khi sử dụng đồng thời với SSRI hoặc SNRI theo như tác dụng được báo cáo của các thuốc này trên tiểu cầu. Khi sử dụng đồng thời trong chương trình lâm sàng rivaroxaban, tỷ lệ cao hơn các biến cố chảy máu nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng đều gặp ở tất cả các nhóm điều trị.

Thuốc Warfarin
Chuyển đổi bệnh nhân từ thuốc kháng vitamin K warfarin (INR 2,0 đến 3,0) sang rivaroxaban (20 mg) hoặc từ rivaroxaban (20 mg) sang warfarin (INR 2,0 đến 3,0) làm tăng thời gian prothrombin/INR (Neoplastin) nhiều hơn mức cộng hợp (có thể quan sát thấy giá trị INR tăng lên tới 12), trong khi tác dụng lên aPTT, ức chế hoạt tính 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 Hep test do những xét nghiệm này không bị tác động bởi warfarin. Từ ngày thứ 4 sau khi dùng 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.

https://trungtamthuoc.com/

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của warfarin trong giai đoạn chuyển đổi thuốc, có thể đo lường chỉ số INR ở thời điểm rivaroxaban đạt nồng độ đáy (24 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.

Chất cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời rivaroxaban với chất cảm ứng CYP3A4 mạnh như rifampicin dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban giảm khoảng 50%, song song với giảm tác dụng dược lực học của thuốc. Việc dùng đồng thời rivaroxaban với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (ví dụ: phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) có thể dẫn đến giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 trừ khi bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

Các liệu pháp đồng thời khác

Không có tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng nào được quan sát thấy khi rivaroxaban được dùng đồng thời với midazolam (cơ chất của CYP3A4), digoxin (cơ chất của P-gp), atorvastatin (cơ chất của CYP3A4 và P-gp) hoặc omeprazole (chất ức chế bơm proton). Rivaroxaban không ức chế hay cảm ứng với bất kỳ đồng phân chính của CYP nào như CYP3A4.

Các thông số xét nghiệm

Các thông số xét nghiệm đông máu (ví dụ PT, aPTT, HepTest) được cho là có ảnh hưởng do phương thức tác dụng của rivaroxaban (xem mục Đặc tính dược lực học).

11.2. Tương kỵ thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt hồ sơ về an toàn

Độ an toàn của rivaroxaban đã được đánh giá trong 13 nghiên cứu pha III then chốt (xem Bảng 1).

Nhìn chung, 69.608 bệnh nhân người lớn trong 19 nghiên cứu pha III và 488 bệnh nhân trẻ em trong 2 nghiên cứu pha II và 2 nghiên cứu pha III đã sử dụng rivaroxaban.

Bảng 1: Số bệnh nhân được nghiên cứu, tổng liều hàng ngày và thời gian điều trị tối đa trong các nghiên cứu pha III ở bệnh nhân người lớn và trẻ em

https://trungtamthuoc.com/

Chỉ định	Số bệnh nhân*	Tổng liều hàng ngày	Thời gian điều trị tối đa
Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối chọn lọc	6.097	10 mg	39 ngày
Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân bị bệnh nặng	3.997	10 mg	39 ngày
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), tắc mạch phổi (PE) và dự phòng tái phát	6.790	Ngày thứ 1-21: 30 mg Ngày thứ 22 trở đi: 20 mg Sau ít nhất 6 tháng: 10 mg hoặc 20 mg	21 tháng
Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị chống đông tiêu chuẩn	329	Liều điều chỉnh theo thể trọng để đạt được nồng độ tương tự như đã quan sát thấy ở người lớn được điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu bằng rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày	12 tháng
Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim	7.750	20 mg	41 tháng
Dự phòng biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp (ACS)	10.225	5 mg hoặc 10 mg tương ứng, dùng đồng thời với ASA hoặc ASA cộng với clopidogrel hoặc ticlopidine	31 tháng
Dự phòng biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành (CAD)/bệnh động mạch ngoại biên (PAD)	18.244	5 mg dùng đồng thời với ASA hoặc 10 mg dùng đơn độc	47 tháng
	3.256**	5 mg dùng đồng thời với ASA	42 tháng

* Bệnh nhân sử dụng ít nhất 1 liều rivaroxaban

** Từ nghiên cứu VOYAGER PAD

https://trungtamthuoc.com/

Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường gặp nhất ở bệnh nhân dùng rivaroxaban là chảy máu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc. và "Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc" dưới đây) (Bảng 2). Chảy máu được báo cáo thường gặp nhất là chảy máu cam (4,5%) và xuất huyết đường dạ dày-ruột (3,8%).

Bảng 2: Tỷ lệ các biến cố chảy máu* và thiếu máu ở những bệnh nhân sử dụng rivaroxaban trong các nghiên cứu pha III đã hoàn thành ở bệnh nhân người lớn và trẻ em

Chỉ định	Bất kỳ chảy máu nào	Thiếu máu
Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối chọn lọc	6,8% bệnh nhân	5,9% bệnh nhân
Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân bị bệnh nặng	12,6% bệnh nhân	2,1% bệnh nhân
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi và dự phòng tái phát	23% bệnh nhân	1,6% bệnh nhân
Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị chống đông tiêu chuẩn	39,5% bệnh nhân	4,6% bệnh nhân
Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim	28/100 bệnh nhân-năm	2,5/100 bệnh nhân-năm
Dự phòng biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp	22/100 bệnh nhân-năm	1,4/100 bệnh nhân-năm
Dự phòng biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành/bệnh động mạch ngoại biên	6,7/100 bệnh nhân-năm	0,15/100 bệnh nhân-năm**
	8,38/100 bệnh nhân-năm#	0,74/100 bệnh nhân-năm*** #

* Đối với tất cả các nghiên cứu về rivaroxaban, tất cả các biến cố chảy máu đều được thu thập, báo cáo và đánh giá.

https://trungtamthuoc.com/

** Trong nghiên cứu COMPASS, tỷ lệ thiếu máu thấp do cách tiếp cận chọn lọc để thu thập các biến cố bất lợi đã được áp dụng

*** Một cách tiếp cận có chọn lọc để thu thập các biến cố bất lợi đã được áp dụng

* Từ nghiên cứu VOYAGER PAD

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Tần suất của các phản ứng bất lợi được báo cáo với rivaroxaban ở bệnh nhân người lớn và trẻ em được tóm tắt trong Bảng 3 dưới đây theo nhóm hệ cơ quan (trong MedDRA) và theo tần suất.

Tần suất được định nghĩa là:

rất thường gặp (≥ 1/10)

thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)

ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100)

hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000)

rất hiếm gặp (< 1/10.000)

không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có)

Bảng 3: Tất cả các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân người lớn trong các nghiên cứu lâm sàng pha III hoặc thông qua sử dụng hậu mãi* và trong 2 nghiên cứu pha II và 2 nghiên cứu pha III ở bệnh nhân trẻ em

Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết				
Thiếu máu (bao gồm các thông số xét nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu)[A], giảm tiểu cầu			
Rối loạn hệ miễn dịch				
	Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch và phù dị ứng		Phản ứng phản vệ bao gồm cả sốc phản vệ	
Rối loạn hệ thần kinh				

https://trungtamthuoc.com/

Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
Chóng mặt, nhức đầu	Xuất huyết não và nội sọ, ngất			
Rối loạn mắt				
Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)				
Rối loạn tim				
	Nhịp tim nhanh			
Rối loạn mạch				
Hạ huyết áp, khối tụ máu				
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất				
Chảy máu cam, ho ra máu			Viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin	
Rối loạn tiêu hóa				
Chảy máu lợi, xuất huyết đường dạ dày-ruột (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			
Rối loạn gan mật				
Tăng transaminase	Suy gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm trong máu[A], tăng GGT[A]	Vàng da, tăng bilirubin liên hợp (có hoặc không tăng ALT đồng thời), ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan)		
Rối loạn da và mô dưới da				
Ngứa (bao gồm các trường hợp ngứa toàn thân ít	Nổi mề đay		Hội chứng Stevens-Johnson/hoại	

https://trungtamthuoc.com/

Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
gặp), phát ban, bầm máu, xuất huyết ở da và dưới da			tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng DRESS (phản ứng thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân)	
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết				
Đau ở các chi[A]	Tụ máu khớp	Xuất huyết cơ		Hội chứng ngăn thứ phát do chảy máu
Rối loạn thận và tiết niệu				
Xuất huyết đường tiết niệu (bao gồm tiểu máu và rong kinh[B]), suy thận (bao gồm tăng creatinin máu, tăng urê máu)				Suy thận/suy thận cấp thứ phát do chảy máu đủ để gây ra giảm tưới máu, bệnh thận liên quan đến thuốc chống đông
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc				
Sốt[A], phù ngoại biên, giảm sức lực và năng lượng chung (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)	Cảm giác không khỏe (bao gồm cả khó chịu)	Phù khu trú[A]		
Xét nghiệm				
	Tăng LDH[A], tăng lipase[A], tăng amylase[A]			
Tổn thương, ngộ độc và biến chứng do thủ thuật				
Xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm cả thiếu máu sau phẫu thuật và xuất huyết vết thương), đụng		Giả phình mạch[C]		

https://trungtamthuoc.com/

Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
giập, tiết dịch vết thương[A]				

A: được quan sát thấy trong dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối chọn lọc

B: được quan sát thấy trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi và dự phòng tái phát rất thường gặp ở phụ nữ < 55 tuổi

C: được quan sát thấy là ít gặp trong dự phòng biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp (sau can thiệp mạch vành qua da)

* Cách tiếp cận chọn lọc được xác định trước để thu thập các biến cố bất lợi đã được áp dụng trong các nghiên cứu pha III chọn lọc. Tỷ lệ các phản ứng bất lợi không tăng và không có phản ứng bất lợi mới nào của thuốc được xác định sau khi phân tích các nghiên cứu này.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Do cơ chế tác dụng dược lý, việc sử dụng rivaroxaban có thể liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu ẩn hoặc chảy máu quá mức từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào, có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nặng (bao gồm cả kết cuộc tử vong) sẽ khác nhau tùy theo vị trí và mức độ hoặc mức độ chảy máu và/hoặc thiếu máu (xem mục Quá liều và cách xử trí "Xử trí chảy máu"). Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (tức là chảy máu cam, chảy máu lợi, chảy máu dạ dày-ruột, chảy máu niệu-sinh dục bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc tăng chảy máu kinh nguyệt) và thiếu máu đã được quan sát thấy thường xuyên hơn khi điều trị bằng rivaroxaban dài hạn so với điều trị bằng thuốc kháng vitamin K (VKA). Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm hemoglobin/hematocrit có thể có giá trị để phát hiện chảy máu ẩn và đánh giá ý nghĩa lâm sàng của chảy máu quá mức, như được đánh giá là phù hợp. Nguy cơ chảy máu có thể tăng lên ở một số nhóm bệnh nhân, ví dụ những bệnh nhân bị tăng huyết áp động mạch nặng không được kiểm soát và/hoặc đang điều trị đồng thời ảnh hưởng đến sự cầm máu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc "Nguy cơ xuất huyết"). Chảy máu kinh nguyệt có thể nhiều hơn và/hoặc kéo dài. Các biến chứng xuất huyết có thể xuất hiện như yếu, xanh xao, chóng mặt, nhức đầu hoặc sưng không giải thích được, khó thở và sốc không giải thích được. Trong một số trường hợp do hậu quả của thiếu máu, các triệu chứng của thiếu máu cục bộ ở tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được quan sát thấy.

Các biến chứng đã biết thứ phát do chảy máu nặng như hội chứng ngăn và suy thận do giảm tưới máu hoặc bệnh thận liên quan đến thuốc chống đông đã được báo cáo đối với rivaroxaban. Do đó, khả năng xuất huyết phải được xem xét khi đánh giá tình trạng bệnh ở bất kỳ bệnh nhân được điều trị chống đông nào.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

https://trungtamthuoc.com/

Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát

Đánh giá độ an toàn ở trẻ em và thanh thiếu niên dựa trên dữ liệu về an toàn từ 2 nghiên cứu nhãn mở có đối chứng với hoạt chất pha II và một nghiên cứu pha III ở bệnh nhân trẻ em từ lúc sinh đến dưới 18 tuổi. Các phát hiện về an toàn nói chung là tương tự giữa rivaroxaban và thuốc so sánh ở các nhóm tuổi trẻ em khác nhau. Nhìn chung, hồ sơ về an toàn ở 412 trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng rivaroxaban tương tự như được quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân người lớn và đồng nhất giữa các phân nhóm tuổi, mặc dù đánh giá bị giới hạn bởi số lượng nhỏ bệnh nhân.

Ở bệnh nhân trẻ em, nhức đầu (rất thường gặp, 16,7%), sốt (rất thường gặp, 11,7%), chảy máu cam (rất thường gặp, 11,2%), nôn (rất thường gặp, 10,7%), nhịp tim nhanh (thường gặp, 1,5%), tăng bilirubin (thường gặp, 1,5%) và tăng bilirubin liên hợp (ít gặp, 0,7%) đã được báo cáo thường xuyên hơn so với người lớn. Phù hợp với nhóm bệnh nhân người lớn, rong kinh được quan sát thấy là 6,6% (thường gặp) ở nữ thiếu niên sau khi có kỳ kinh nguyệt lần đầu tiên. Giảm tiểu cầu như được quan sát trong kinh nghiệm hậu mãi ở nhóm bệnh nhân người lớn là thường gặp (4,6%) trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân trẻ em. Các phản ứng bất lợi của thuốc ở bệnh nhân trẻ em chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình.

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. *Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: pv.dicenter@vnn.vn*

13. Quá liều và cách xử trí

Ở người lớn, các trường hợp quá liều hiếm gặp lên đến 1.960 mg đã được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận để phát hiện các biến chứng chảy máu hoặc các phản ứng có hại khác (xem mục "Xử trí chảy máu"). Dữ liệu có sẵn ở trẻ em còn hạn chế. Do sự hấp thụ bị giới hạn nên dự kiến sẽ có tác dụng trần mà không làm tăng thêm mức phơi nhiễm huyết tương trung bình ở mức liều điều trị từ 50 mg rivaroxaban trở lên ở người lớn, tuy nhiên, không có dữ liệu nào ở liều cao hơn mức liều điều trị ở trẻ em.

Hiện có một chất giải độc đặc hiệu (andexanet alfa) đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban cho người lớn, nhưng chưa được xác định ở trẻ em (tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của andexanet alfa).

Có thể cân nhắc sử dụng than hoạt tính để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban.

Xử trí chảy máu

Nếu xảy ra biến chứng chảy máu ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, nên tạm ngưng liều điều trị rivaroxaban tiếp theo hoặc ngừng hẳn điều trị nếu cần thiết. Rivaroxaban có thời gian bán thải

https://trungtamthuoc.com/

khoảng 5 đến 13 giờ ở người lớn. Thời gian bán thải ở trẻ em ước tính bằng cách sử dụng các phương pháp tiếp cận mô hình dược động học quần thể (popPK) ngắn hơn (xem mục Đặc tính dược động học). Việc xử trí cho riêng từng cá nhân tùy theo mức độ nặng và vị trí chảy máu. Có thể sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng phù hợp nếu cần thiết, như sử dụng thiết bị ép cơ học (ví dụ: đối 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 kèm theo) và tiểu cầu.
Nếu không thể kiểm soát tình trạng xuất huyết bằng các biện pháp trên, nên xem xét sử dụng thuốc đặc hiệu đảo chiều chất ức chế yếu tố Xa cụ thể (andexanet alfa), chất này đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban, hoặc một chất tiền đông máu, như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (APCC) hoặc yếu tố VIIa 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 người lớn và trẻ em dùng rivaroxaban. Khuyến cáo cũng dựa trên dữ liệu phi lâm sàng hạn chế. Việc dùng lại yếu tố VIIa tái tổ hợp sẽ được xem xét và điều chỉnh tùy thuộc vào tình trạng chảy máu được cải thiện. Tùy thuộc vào tình trạng sẵn có tại địa phương, nên xem xét tư vấn với chuyên gia về đông máu trong trường hợp chảy máu nặng (xem mục Đặc tính dược lực học).

Protamine sulphate 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 tranexamic và không có kinh nghiệm về việc sử dụng acid aminocaproic và aprotinin trên người trưởng thành dùng rivaroxaban. Không có kinh nghiệm về việc sử dụng các thuốc này ở trẻ em đang dùng rivaroxaban. Không có lý do lợi ích về mặt khoa học cũng như không có kinh nghiệm sử dụng các chất cầm máu toàn desmopressin ở các bệnh nhân dùng rivaroxaban. Do rivaroxaban liên kết với protein trong huyết tương cao nên người ta cho rằng không thể thẩm tách được.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc chống huyết khối, thuốc ức chế yếu tố Xa trực tiếp
Mã ATC : B01AF01

Cơ chế tác dụng

Rivaroxaban là thuốc ức chế yếu tố Xa trực tiếp, chọn lọc cao với sinh khả dụng đường uống. Sự ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn con đường nội tại và ngoại lai của chuỗi phản ứng đông máu, ức chế cả sự hình thành thrombin và sự phát triển cục huyết khối. Rivaroxaban không ức chế thrombin (yếu tố II hoạt hóa) và không có ảnh hưởng nào trên tiểu cầu đã được chứng minh.

Tác dụng dược lực học

https://trungtamthuoc.com/

Sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa phụ thuộc liều đã được quan sát thấy ở người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc liều với mối tương quan chặt chẽ với nồng độ trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu Neoplastin được sử dụng cho xét nghiệm. Các thuốc thử khác sẽ cung cấp các kết quả khác nhau. Việc đọc PT phải được thực hiện trong vài giây, vì INR (Tỷ số chuẩn hóa quốc tế) chỉ được hiệu chuẩn và xác nhận đối với coumarin và không thể được sử dụng cho bất kỳ thuốc chống đông nào khác.

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi và dự phòng tái phát, phân vị thứ 5/95 đối với PT (Neoplastin) 2-4 giờ sau khi uống viên nén (tức là tại thời điểm có tác dụng tối đa) đối với rivaroxaban 15 mg, 2 lần/ngày trong khoảng từ 17-32 giây và đối với rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày từ 15-30 giây. Ở nồng độ đáy (8-16 giờ sau khi uống viên nén), phân vị thứ 5/95 đối với liều 15 mg, 2 lần/ngày trong khoảng từ 14-24 giây và đối với liều 20 mg, 1 lần/ngày (18-30 giờ sau khi uống viên nén) từ 13-20 giây.

Ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim dùng rivaroxaban để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, phân vị thứ 5/95 đối với PT (Neoplastin) 1-4 giờ sau khi uống viên nén (tức là tại thời điểm có tác dụng tối đa) ở bệnh nhân được điều trị với liều 20 mg, 1 lần/ngày trong khoảng từ 14-40 giây và ở bệnh nhân suy thận trung bình được điều trị với liều 15 mg, 1 lần/ngày từ 10-50 giây. Ở nồng độ đáy (16-36 giờ sau khi uống viên nén), phân vị thứ 5/95 ở bệnh nhân được điều trị với liều 20 mg, 1 lần/ngày trong khoảng từ 12-26 giây và ở bệnh nhân suy thận trung bình được điều trị với liều 15 mg, 1 lần/ngày từ 12-26 giây.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng về sự đảo ngược dược lực học của rivaroxaban ở các đối tượng người lớn khỏe mạnh (n = 22), ảnh hưởng của liều đơn (50 IU/kg) của 2 loại chất cô đặc phức hợp prothrombin (PCC) khác nhau, PCC 3 yếu tố (yếu tố II, IX và X) và PCC 4 yếu tố (yếu tố II, VII, IX và X) đã được đánh giá. PCC 3 yếu tố làm giảm giá trị Neoplastin PT trung bình khoảng 1,0 giây trong vòng 30 phút, so với mức giảm khoảng 3,5 giây được quan sát thấy với PCC 4 yếu tố. Ngược lại, PCC 3 yếu tố có tác dụng tổng thể lớn hơn và nhanh hơn trong việc đảo ngược những thay đổi trong quá trình tạo thrombin nội sinh so với PCC 4 yếu tố (xem mục Quá liều và cách xử trí).

Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) và HepTest cũng kéo dài phụ thuộc liều; tuy nhiên, chúng không được khuyến cáo để đánh giá tác dụng dược lực học của rivaroxaban. Không cần theo dõi các thông số đông máu trong khi điều trị bằng rivaroxaban trong theo dõi thường quy trên lâm sàng. Tuy nhiên, nếu được chỉ định trên lâm sàng, nồng độ rivaroxaban có thể được đo bằng các xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa hiệu chuẩn (xem mục Đặc tính dược động học).

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Xét nghiệm PT (thuốc thử neoplastin), aPTT và kháng yếu tố Xa (với xét nghiệm định lượng hiệu chuẩn) cho thấy mối tương quan chặt chẽ với nồng độ trong huyết tương ở trẻ em. Mối tương

https://trungtamthuoc.com/

quan giữa nồng độ kháng yếu tố Xa với nồng độ trong huyết tương là tuyến tính với độ dốc gần bằng 1. Có thể xảy ra sự khác biệt giữa các bệnh nhân với giá trị kháng yếu tố Xa cao hơn hoặc thấp hơn so với nồng độ tương ứng trong huyết tương. Không cần theo dõi thường quy các thông số đông máu trong khi điều trị bằng rivaroxaban trên lâm sàng. Tuy nhiên, nếu được chỉ định trên lâm sàng, nồng độ rivaroxaban có thể được đo bằng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa hiệu chuẩn tính bằng mcg/l (xem Bảng 13 trong phần Đặc tính dược động học để biết phạm vi nồng độ rivaroxaban trong huyết tương được quan sát thấy ở trẻ em). Phải xem xét giới hạn định lượng dưới khi xét nghiệm kháng yếu tố Xa được sử dụng để định lượng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở trẻ em. Không có ngưỡng về hiệu quả hoặc sự cố về an toàn nào được thiết lập.

Hiệu quả và độ an toàn lâm sàng

Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim

Chương trình lâm sàng về rivaroxaban đã 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 không do bệnh van tim.

Trong nghiên cứu then chốt mù đôi ROCKET AF, 14.264 bệnh nhân được phân bố dùng rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày (15 mg, 1 lần/ngày ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 30-49 ml/phút) hoặc warfarin được chuẩn độ đến INR mục tiêu là 2,5 (phạm vi điều trị từ 2,0-3,0). Thời gian điều trị trung vị là 19 tháng và thời gian điều trị tổng thể lên đến 41 tháng.

34,9% bệnh nhân được điều trị bằng acid acetylsalicylic và 11,4% được điều trị bằng thuốc chống loạn nhịp nhóm III bao gồm amiodarone.

Rivaroxaban không thua kém warfarin đối với tiêu chí chính tổng hợp về đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương. Ở nhóm bệnh nhân phân tích theo đề cương nghiên cứu (PP, Per Protocol) đang điều trị, đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch toàn thân xảy ra ở 188 bệnh nhân dùng rivaroxaban (1,71% mỗi năm) và 241 bệnh nhân dùng warfarin (2,16% mỗi năm) (tỷ số nguy cơ (HR) 0,79; khoảng tin cậy (CI) 95%, 0,66-0,96; p < 0,001 về sự không thua kém). Ở tất cả các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên được phân tích theo ý định điều trị (ITT, Intention-To-Treat), các biến cố chính xảy ra ở 269 bệnh nhân dùng rivaroxaban (2,12% mỗi năm) và 306 bệnh nhân dùng warfarin (2,42% mỗi năm) (tỷ số nguy cơ 0,88; khoảng tin cậy 95%, 0,74–1,03; p < 0,001 về sự không thua kém; p = 0,117 về sự vượt trội). Kết quả về các tiêu chí phụ được kiểm định theo thứ tự phân cấp trong phân tích ITT được thể hiện trong Bảng 4.

Ở các bệnh nhân trong nhóm dùng warfarin, giá trị INR nằm trong phạm vi điều trị (2,0-3,0), trung bình là 55% thời gian (trung vị 58%; khoảng tứ phân vị 43-71). Hiệu quả của rivaroxaban không khác nhau giữa mức TTR trung tâm (thời gian trong phạm vi INR mục tiêu là 2,0-3,0) trong các tứ phân vị có kích thước bằng nhau (p = 0,74 về sự tương tác). Trong tứ phân vị cao nhất theo trung tâm, tỷ số nguy cơ với rivaroxaban so với warfarin là 0,74 (khoảng tin cậy 95% 0,49-1,12).

https://trungtamthuoc.com/

Tỷ lệ mắc đối với kết quả chính về an toàn (các biến cố chảy máu nặng và chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng) là tương tự nhau đối với cả hai nhóm điều trị (xem Bảng 5).

Bảng 4: Kết quả về hiệu quả từ nghiên cứu pha III ROCKET AF

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu	**Phân tích ITT về hiệu quả ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim**		
Liều điều trị	**Rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày (15 mg, 1 lần/ngày ở bệnh nhân suy thận trung bình) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)**	**Warfarin được chuẩn độ đến INR mục tiêu là 2,5 (phạm vi điều trị 2,0-3,0) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)**	**Tỷ số nguy cơ (khoảng tin cậy 95%) giá trị p, kiểm định về sự vượt trội**
Đột quỵ và 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 và tử vong do 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 vong do mạch máu và nhồi máu cơ tim	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Đột quỵ	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Thuyên tắc mạch toàn thân 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 5: Kết quả về độ an toàn từ nghiên cứu ROCKET AF pha III

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu	**Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim[a)]**

https://trungtamthuoc.com/

Liều điều trị	Rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày (15 mg, 1 lần/ngày ở bệnh nhân suy thận trung bình) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Warfarin được chuẩn độ đến INR mục tiêu là 2,5 (phạm vi điều trị 2,0-3,0) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ số nguy cơ (khoảng tin cậy 95%) giá trị p
Biến cố chảy máu nặng và chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Biến cố chảy máu nặng	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Tử vong do chảy máu*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Chảy máu cơ quan quan trọng*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Xuất huyết nội sọ*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Giảm hemoglobin*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Truyền 2 hoặc nhiều đơn vị hồng cầu khối hoặc máu toàn phần*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Biến cố chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Tử vong do mọi nguyên nhân	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) Nhóm bệnh nhân phân tích về độ an toàn, khi đang điều trị

* Ý nghĩa danh nghĩa

Ngoài nghiên cứu pha III ROCKET AF, một nghiên cứu theo thời gian, một nhóm, sau khi có giấy phép lưu hành, không can thiệp, đoàn hệ nhãn mở (XANTUS) với đánh giá kết quả trung tâm bao gồm các biến cố thuyên tắc huyết khối và chảy máu nặng đã được tiến hành. 6.704 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim đã được đưa vào nghiên cứu về dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương (CNS) trong thực hành lâm sàng. Điểm số $CHADS_2$ và HAS-BLED trung bình đều là 2,0 trong nghiên cứu XANTUS, so với điểm số $CHADS_2$ và HAS-

https://trungtamthuoc.com/

BLED trung bình theo thứ tự là 3,5 và 2,8 trong nghiên cứu ROCKET AF. Chảy máu nặng xảy ra ở 2,1/100 bệnh nhân-năm. Xuất huyết tử vong đã được báo cáo ở 0,2/100 bệnh nhân-năm và xuất huyết nội sọ là 0,4/100 bệnh nhân-năm. Đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương đã được ghi nhận ở 0,8/100 bệnh nhân-năm.

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

Trong một nghiên cứu không can thiệp sau khi có giấy phép lưu hành ở hơn 162.000 bệnh nhân từ 4 quốc gia, rivaroxaban được kê đơn để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim. Tỷ lệ biến cố đột quỵ do thiếu máu cục bộ là 0,70/100 bệnh nhân-năm (khoảng tin cậy 95% 0,44-1,13). Chảy máu dẫn đến nhập viện xảy ra ở tỷ lệ biến cố/100 bệnh nhân-năm là 0,43 (khoảng tin cậy 95% 0,31-0,59) đối với chảy máu nội sọ, 1,04 (khoảng tin cậy 95% 0,65-1,66) đối với chảy máu dạ dày-ruột, 0,41 (khoảng tin cậy 95% 0,31-0,53) đối với chảy máu niệu-sinh dục và 0,40 (khoảng tin cậy 95% 0,25-0,65) đối với chảy máu khác.

Bệnh nhân được điều trị sốc điện chuyển nhịp tim

Một nghiên cứu thăm dò theo thời gian, ngẫu nhiên, nhãn mở, đa trung tâm với đánh giá tiêu chí theo phương pháp mù (X-VERT) đã được tiến hành ở 1.504 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim (chưa từng điều trị và đã được điều trị trước bằng thuốc chống đông đường uống) được lên lịch điều trị sốc điện chuyển nhịp tim để so sánh rivaroxaban với thuốc kháng vitamin K được điều chỉnh liều (chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1), trong dự phòng các biến cố tim mạch. Các chiến lược được hướng dẫn bằng siêu âm tim qua thực quản (TEE) (1-5 ngày trước khi điều trị) hoặc sốc điện chuyển nhịp tim thông thường (ít nhất 3 tuần trước khi điều trị) đã được sử dụng. Kết quả chính về hiệu quả (tất cả trường hợp đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương, nhồi máu cơ tim (MI) và tử vong do tim mạch) xảy ra ở 5 bệnh nhân (0,5%) ở nhóm dùng rivaroxaban (n = 978) và 5 bệnh nhân (1,0%) ở nhóm dùng thuốc kháng vitamin K (n = 492; nguy cơ tương đối (RR) 0,50; khoảng tin cậy 95% 0,15-1,73; nhóm bệnh nhân phân tích theo ý định điều trị (ITT) sửa đổi). Kết quả chính về an toàn (chảy máu nặng) xảy ra ở 6 bệnh nhân (0,6%) ở nhóm dùng rivaroxaban (n = 988) và 4 bệnh nhân (0,8%) ở nhóm dùng thuốc kháng vitamin K (n=499) (nguy cơ tương đối 0,76; khoảng tin cậy 95% 0,21-2,67; nhóm bệnh nhân nghiên cứu về độ an toàn). Nghiên cứu thăm dò này cho thấy hiệu quả và độ an toàn tương đương giữa nhóm điều trị bằng rivaroxaban và nhóm điều trị bằng thuốc kháng vitamin K trong bối cảnh sốc điện chuyển nhịp tim.

Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim được can thiệp mạch vành qua da (PCI) có đặt stent

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, đa trung tâm (PIONEER AF-PCI) đã được tiến hành ở 2.124 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim đã được can thiệp mạch vành qua da có đặt stent đối với bệnh xơ vữa động mạch nguyên phát để so sánh độ an toàn của hai phác đồ rivaroxaban và một phác đồ thuốc kháng vitamin K. Các bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên theo kiểu 1:1:1

https://trungtamthuoc.com/

cho liệu pháp tổng thể 12 tháng. Những bệnh nhân có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) đã bị loại trừ.

Nhóm 1 dùng rivaroxaban 15 mg, 1 lần/ngày (10 mg, 1 lần/ngày ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 30-49 ml/phút) cộng với thuốc ức chế P2Y12. Nhóm 2 dùng rivaroxaban 2,5 mg, 2 lần/ngày cộng với DAPT (liệu pháp kháng tiểu cầu kép tức là clopidogrel 75 mg [hoặc thuốc ức chế P2Y12 thay thế] cộng với acid acetylsalicylic [ASA] liều thấp) trong 1, 6 hoặc 12 tháng, sau đó là rivaroxaban 15 mg (hoặc 10 mg đối với các đối tượng có độ thanh thải creatinin 30-49 ml/phút) 1 lần/ngày cộng với ASA liều thấp. Nhóm 3 dùng thuốc kháng vitamin K được điều chỉnh liều cộng với DAPT trong 1, 6 hoặc 12 tháng, sau đó là thuốc kháng vitamin K được 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 đối tượng (15,7%) trong nhóm 1, 117 đối tượng (16,6%) trong nhóm 2 và 167 đối tượng (24,0%) trong nhóm 3 (tỷ số nguy cơ 0,59; khoảng tin cậy 95% 0,47 -0,76; p < 0,001 và tỷ số nguy cơ 0,63; khoảng tin cậy 95% 0,50-0,80; p < 0,001, tương ứng). Tiêu chí phụ (tổng hợp các biến cố tim mạch tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ) xảy ra ở 41 đối tượng trong nhóm 1 (5,9%), 36 đối tượng trong nhóm 2 (5,1%) và 36 đối tượng trong nhóm 3 (5,2%). Mỗi phác đồ rivaroxaban cho thấy giảm đáng kể các biến cố chảy máu có ý nghĩa lâm sàng so với phác đồ thuốc kháng vitamin K ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim đã được can thiệp mạch vành qua da có đặt stent.

Mục tiêu chính của nghiên cứu PIONEER AF-PCI là đánh giá về độ an toàn. Dữ liệu về hiệu quả (bao gồm biến cố thuyên tắc huyết khối) ở nhóm bệnh nhân này còn hạn chế.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi và dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi tái phát

Chương trình lâm sàng về rivaroxaban đã được thiết kế để chứng minh hiệu quả của rivaroxaban trong điều trị ban đầu và tiếp tục đối với huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi cấp tính và dự phòng tái phát.

Hơn 12.800 bệnh nhân đã được nghiên cứu trong 4 nghiên cứu lâm sàng pha III ngẫu nhiên có đối chứng (nghiên cứu Einstein về huyết khối tĩnh mạch sâu (Einstein DVT), nghiên cứu Einstein về tắc mạch phổi (Einstein PE), nghiên cứu Einstein Extension và nghiên cứu Einstein Choice) và ngoài ra một phân tích gộp được xác định trước của các nghiên cứu Einstein DVT và nghiên cứu Einstein PE đã được tiến hành. Thời gian điều trị kết hợp tổng thể trong tất cả các nghiên cứu lên đến 21 tháng.

Trong nghiên cứu Einstein DVT, 3.449 bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính đã được nghiên cứu trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi tái phát (những bệnh nhân biểu hiện tắc mạch phổi có triệu chứng đã bị loại trừ khỏi nghiên cứu này). Thời gian điều trị là 3, 6 hoặc 12 tháng tùy thuộc vào đánh giá lâm sàng của nhà

https://trungtamthuoc.com/

nghiên cứu. Trong 3 tuần đầu điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính, rivaroxaban 15 mg đã được dùng 2 lần/ngày, tiếp theo là rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày.

Trong nghiên cứu Einstein PE, 4.832 bệnh nhân bị tắc mạch phổi cấp tính đã được nghiên cứu trong điều trị tắc mạch phổi và dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi tái phát. Thời gian điều trị là 3, 6 hoặc 12 tháng tùy thuộc vào đánh giá lâm sàng của nhà nghiên cứu.

Đối với điều trị ban đầu tắc mạch phổi cấp tính, rivaroxaban 15 mg được dùng 2 lần/ngày trong 3 tuần, tiếp theo là rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày.

Trong cả hai nghiên cứu Einstein DVT và Einstein PE, phác đồ điều trị bằng thuốc so sánh bao gồm enoxaparin được sử dụng trong ít nhất 5 ngày kết hợp với điều trị bằng thuốc kháng vitamin K cho đến khi PT/INR nằm trong phạm vi điều trị (≥ 2,0). Tiếp tục điều trị bằng thuốc kháng vitamin K đã được điều chỉnh liều để duy trì các giá trị PT/INR trong phạm vi điều trị từ 2,0-3,0.

Trong nghiên cứu Einstein Extension, 1.197 bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi đã được nghiên cứu về dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi tái phát. Thời gian điều trị kéo dài thêm 6 tháng hoặc 12 tháng ở những bệnh nhân đã hoàn thành 6 tháng đến 12 tháng điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tùy thuộc vào đánh giá lâm sàng của nhà nghiên cứu. Rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày được so sánh với giả dược.

Các nghiên cứu Einstein DVT, PE và Extension đã sử dụng cùng một kết quả chính và thứ cấp về hiệu quả được xác định trước. Kết quả chính về hiệu quả là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng được định nghĩa là tổng hợp của huyết khối tĩnh mạch sâu tái phát hoặc tắc mạch phổi gây tử vong và không tử vong. Kết quả hiệu quả thứ cấp được định nghĩa là tổng hợp của huyết khối tĩnh mạch sâu tái phát, tắc mạch phổi không tử vong và tử vong do mọi nguyên nhân.

Trong nghiên cứu Einstein Choice, 3.396 bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu có triệu chứng và/hoặc tắc mạch phổi đã được xác định, đã hoàn thành 6-12 tháng điều trị chống đông, được nghiên cứu về dự phòng tắc mạch phổi gây tử vong hoặc huyết khối tĩnh mạch sâu tái phát có triệu chứng hoặc tắc mạch phổi không tử vong. Những bệnh nhân có chỉ định tiếp tục dùng chống đông theo liều điều trị đã bị loại trừ khỏi nghiên cứu. Thời gian điều trị lên đến 12 tháng tùy thuộc vào ngày chọn ngẫu nhiên từng bệnh nhân (trung vị: 351 ngày). Rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày và rivaroxaban 10 mg, 1 lần/ngày được so sánh với acid acetylsalicylic 100 mg, 1 lần/ngày.

Kết quả chính về hiệu quả là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng được định nghĩa là tổng hợp của tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi gây tử vong hoặc không tử vong.

Trong nghiên cứu Einstein DVT (xem Bảng 6), rivaroxaban đã được chứng minh là không thua kém enoxaparin/thuốc kháng vitamin K đối với kết quả chính về hiệu quả ($p < 0,0001$ (kiểm định về sự không thua kém); tỷ số nguy cơ: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (kiểm định về sự vượt trội)).

https://trungtamthuoc.com/

Lợi ích lâm sàng ròng được xác định trước (kết quả chính về hiệu quả cộng với biến cố chảy máu nặng) được báo cáo với tỷ số nguy cơ 0,67 ((khoảng tin cậy 95%: 0,47-0,95), giá trị p danh nghĩa = 0,027) thiên về rivaroxaban. Giá trị INR nằm trong phạm vi điều trị, trung bình là 60,3% thời gian trong thời gian điều trị trung bình 189 ngày, và theo thứ tự là 55,4%, 60,1% và 62,8% thời gian trong các nhóm thời gian điều trị dự định là 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng. Ở nhóm dùng enoxaparin/thuốc kháng vitamin K, không có mối quan hệ rõ ràng giữa mức độ TTR trung tâm trung bình (thời gian trong khoảng INR mục tiêu là 2,0–3,0) ở tam phân vị có kích thước bằng nhau và tỷ lệ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát (p = 0,932 về sự tương tác). Trong tam phân vị cao nhất theo trung tâm, tỷ số nguy cơ với rivaroxaban so với warfarin là 0,69 (khoảng tin cậy 95%: 0,35-1,35).

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

Bảng 6: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III Einstein DVT

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu	**3.449 bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính có triệu chứng**	
Liều và thời gian điều trị	**Rivaroxaban[a] 3, 6 hoặc 12 tháng N = 1.731**	**Enoxaparin/thuốc kháng vitamin K[b] 3, 6 hoặc 12 tháng N = 1.718**
Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Tắc mạch phổi tái phát có triệu chứng	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Huyết khối tĩnh mạch sâu tái phát có triệu chứng	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Tắc mạch phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu có triệu chứng	1 (0,1%)	0
Tắc mạch phổi gây tử vong/tử vong không thể loại trừ do tắc mạch phổi	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Chảy máu nặng hoặc chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Biến cố chảy máu nặng	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg, 2 lần/ngày trong 3 tuần, tiếp theo là 20 mg, 1 lần/ngày

b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, dùng cùng lúc và tiếp theo là thuốc kháng vitamin K

https://trungtamthuoc.com/

* p < 0,0001 (không thua kém tỷ số nguy cơ được xác định trước là 2,0); tỷ số nguy cơ: 0,680 (0,443–1,042), p = 0,076 (vượt trội)

Trong nghiên cứu Einstein PE (xem Bảng 7), rivaroxaban đã được chứng minh là không thua kém enoxaparin/thuốc kháng vitamin K đối với kết quả về hiệu quả chính (p = 0,0026 (kiểm định về sự không thua kém); tỷ số nguy cơ: 1,123 (0,749–1,684)). Lợi ích lâm sàng ròng được xác định trước (kết quả chính về hiệu quả cộng với biến cố chảy máu nặng) được báo cáo với tỷ số nguy cơ 0,849 ((khoảng tin cậy 95%: 0,633-1,139), giá trị p danh nghĩa = 0,275). Giá trị INR nằm trong phạm vi điều trị, trung bình là 63% thời gian của thời gian điều trị trung bình 215 ngày, và theo thứ tự là 57%, 62% và 65% thời gian ở các nhóm có thời gian điều trị dự định là 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng. Ở nhóm dùng enoxaparin/thuốc kháng vitamin K, không có mối quan hệ rõ ràng giữa mức độ TTR trung tâm trung bình (thời gian trong khoảng INR mục tiêu là 2,0–3,0) ở tam phân vị có kích thước bằng nhau và tỷ lệ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát (p = 0,082 về sự tương tác). Trong tam phân vị cao nhất theo trung tâm, tỷ số nguy cơ với rivaroxaban so với warfarin là 0,642 (khoảng tin cậy 95%: 0,277-1,484).

Tỷ lệ mắc đối với kết quả chính về an toàn (các biến cố chảy máu nặng hoặc chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng) hơi thấp hơn ở nhóm điều trị bằng rivaroxaban (10,3% (249/2412)) so với nhóm điều trị bằng enoxaparin/thuốc kháng vitamin K (11,4% (274/2405)). Tỷ lệ mắc đối với kết quả thứ cấp về an toàn (biến cố chảy máu nặng) thấp hơn ở nhóm dùng rivaroxaban (1,1% (26/2412)) so với nhóm dùng enoxaparin/thuốc kháng vitamin K (2,2% (52/2405)) với tỷ số nguy cơ 0,493 (khoảng tin cậy 95%: 0,308 - 0,789).

Bảng 7: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III Einstein PE

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu	**4.832 bệnh nhân bị tắc mạch phổi cấp tính có triệu chứng**	
Liều và thời gian điều trị	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 hoặc 12 tháng N = 2.419**	**Enoxaparin/thuốc kháng vitamin K[b)] 3, 6 hoặc 12 tháng N = 2.413**
Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Tắc mạch phổi tái phát có triệu chứng	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Huyết khối tĩnh mạch sâu tái phát có triệu chứng	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Tắc mạch phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu có triệu chứng	0	2 (<0,1%)
Tắc mạch phổi gây tử vong/tử vong không thể loại trừ do tắc mạch phổi	11 (0,5%)	7 (0,3%)

https://trungtamthuoc.com/

Chảy máu nặng hoặc chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Biến cố chảy máu nặng	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg, 2 lần/ngày trong 3 tuần, tiếp theo là 20 mg, 1 lần/ngày

b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, dùng cùng lúc và tiếp theo là thuốc kháng vitamin K

* $p < 0,0026$ (không thua kém tỷ số nguy cơ được xác định trước là 2,0); tỷ số nguy cơ: 1,123 (0,749–1,684)

Một phân tích gộp được xác định trước về kết quả của các nghiên cứu Einstein DVT và PE đã được tiến hành (xem Bảng 8).

Bảng 8: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ phân tích gộp của các nghiên cứu pha III Einstein DVT và Einstein PE

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu	**8.281 bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi cấp tính có triệu chứng**	
Liều và thời gian điều trị	**Rivaroxaban[a] 3, 6 hoặc 12 tháng N = 4.150**	**Enoxaparin/thuốc kháng vitamin K[b] 3, 6 hoặc 12 tháng N = 4.131**
Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Tắc mạch phổi tái phát có triệu chứng	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Huyết khối tĩnh mạch sâu tái phát có triệu chứng	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Tắc mạch phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu có triệu chứng	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
Tắc mạch phổi gây tử vong/tử vong không thể loại trừ do tắc mạch phổi	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Chảy máu nặng hoặc chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Biến cố chảy máu nặng	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg, 2 lần/ngày trong 3 tuần, tiếp theo là 20 mg, 1 lần/ngày

b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, dùng cùng lúc và tiếp theo là thuốc kháng vitamin K

https://trungtamthuoc.com/

* p < 0,0001 (không thua kém tỷ số nguy cơ được xác định trước là 1,75); tỷ số nguy cơ: 0,886 (0,661–1,186)

Lợi ích lâm sàng ròng được xác định trước (kết quả chính về hiệu quả cộng với các biến cố chảy máu nặng) của phân tích gộp được báo cáo với tỷ số nguy cơ là 0,771 (khoảng tin cậy 95%: 0,614–0,967), giá trị p danh nghĩa = 0,0244).

Trong nghiên cứu Einstein Extension (xem Bảng 9), rivaroxaban vượt trội hơn so với giả dược đối với kết quả chính và thứ cấp về hiệu quả. Đối với kết quả chính về an toàn (biến cố chảy máu nặng), tỷ lệ mắc cao hơn về số lượng không có ý nghĩa ở những bệnh nhân được điều trị bằng rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày so với giả dược. Kết quả thứ cấp về an toàn (biến cố chảy máu nặng hoặc chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày cao hơn so với giả dược.

Bảng 9: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III Einstein Extension

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu	**1.197 bệnh nhân tiếp tục điều trị và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát**	
Liều và thời gian điều trị	**Rivaroxaban[a)] 6 hoặc 12 tháng N = 602**	**Giả dược 6 hoặc 12 tháng N = 594**
Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Tắc mạch phổi tái phát có triệu chứng	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Huyết khối tĩnh mạch sâu tái phát có triệu chứng	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Tắc mạch phổi gây tử vong/tử vong không thể loại trừ do tắc mạch phổi	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Biến cố chảy máu nặng	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày

* p < 0,0001 (vượt trội), tỷ số nguy cơ: 0,185 (0,087–0,393)

Trong nghiên cứu Einstein Choice (Bảng 10), rivaroxaban 20 mg và 10 mg đều cao hơn acid acetylsalicylic 100 mg đối với kết quả chính về hiệu quả. Kết quả chính về an toàn (biến cố chảy

https://trungtamthuoc.com/

máu nặng) là tương tự nhau đối với bệnh nhân được điều trị bằng rivaroxaban 20 mg và 10 mg, 1 lần/ngày so với acid acetylsalicylic 100 mg.

Bảng 10: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III Einstein Choice

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu	**3.396 bệnh nhân tiếp tục dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát**		
Liều điều trị	**Rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày N = 1.107**	**Rivaroxaban 10 mg, 1 lần/ngày N = 1.127**	**ASA 100 mg, 1 lần/ngày N = 1.131**
Thời gian điều trị trung vị [khoảng tứ phân vị]	349 [189-362] ngày	353 [190-362] ngày	350 [186-362] ngày
Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Tắc mạch phổi tái phát có triệu chứng	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Huyết khối tĩnh mạch sâu tái phát có triệu chứng	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Tắc mạch phổi gây tử vong/tử vong không thể loại trừ do tắc mạch phổi	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, hoặc thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Biến cố chảy máu nặng	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng hoặc chảy máu nặng (lợi ích lâm sàng ròng)	23 (2,1%)*	17 (1,5%)**	53 (4,7%)

* p < 0,001 (vượt trội) rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày so với ASA 100 mg, 1 lần/ngày; tỷ số nguy cơ = 0,34 (0,20-0,59)

** p < 0,001 (vượt trội) rivaroxaban 10 mg, 1 lần/ngày so với ASA 100 mg, 1 lần/ngày; tỷ số nguy cơ = 0,26 (0,14-0,47)

https://trungtamthuoc.com/

+ Rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày so với ASA 100 mg, 1 lần/ngày; tỷ số nguy cơ = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (danh nghĩa)

++ Rivaroxaban 10 mg, 1 lần/ngày so với ASA 100 mg, 1 lần/ngày; tỷ số nguy cơ = 0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (danh nghĩa)

Ngoài chương trình nghiên cứu pha III EINSTEIN, một nghiên cứu đoàn hệ theo thời gian, không can thiệp, nhãn mở (XALIA), với đánh giá kết quả trung tâm bao gồm thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát, chảy máu nặng và tử vong đã được tiến hành. 5.142 bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính đã được đưa vào nghiên cứu để khảo sát độ an toàn dài hạn của rivaroxaban so với điều trị chuẩn bằng liệu pháp chống đông trong thực hành lâm sàng. Tỷ lệ chảy máu nặng, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát và tử vong do mọi nguyên nhân đối với rivaroxaban theo thứ tự là 0,7%, 1,4% và 0,5%. Có sự khác biệt về các đặc điểm ban đầu của bệnh nhân bao gồm tuổi, ung thư và suy thận. Một phân tích phân tầng điểm xu hướng được xác định trước đã được sử dụng để điều chỉnh sự khác biệt ban đầu đo được nhưng sự nhiễu còn lại, mặc dù vậy, vẫn có thể ảnh hưởng đến kết quả. Tỷ số nguy cơ được điều chỉnh so với rivaroxaban và điều trị chuẩn đối với chảy máu nặng, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát và tử vong do mọi nguyên nhân theo thứ tự là 0,77 (khoảng tin cậy 95% 0,40-1,50), 0,91 (khoảng tin cậy 95% 0,54-1,54) và 0,51 (khoảng tin cậy 95% 0,24-1,07). Những kết quả này trong thực hành lâm sàng phù hợp với hồ sơ về an toàn đã được thiết lập trong chỉ định này.

Trong một nghiên cứu không can thiệp sau khi có giấy phép lưu hành ở hơn 40.000 bệnh nhân không có tiền sử ung thư từ 4 quốc gia, rivaroxaban được kê đơn để điều trị hoặc dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi. Tỷ lệ biến cố/100 bệnh nhân-năm đối với các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch/thuyên tắc huyết khối có triệu chứng/rõ ràng trên lâm sàng dẫn đến nhập viện trong khoảng từ 0,64 (khoảng tin cậy 95% 0,40-0,97) ở Anh đến 2,30 (khoảng tin cậy 95% 2,11-2,51) ở Đức. Chảy máu dẫn đến nhập viện xảy ra ở tỷ lệ biến cố/100 bệnh nhân-năm là 0,31 (khoảng tin cậy 95% 0,23-0,42) đối với chảy máu nội sọ, 0,89 (khoảng tin cậy 95% 0,67-1,17) đối với chảy máu dạ dày-ruột, 0,44 (khoảng tin cậy 95% 0,26-0,74) đối với chảy máu niệu-sinh dục và 0,41 (khoảng tin cậy 95% 0,31-0,54) đối với chảy máu khác.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát ở bệnh nhân trẻ em

Tổng cộng có 727 trẻ em bị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cấp tính đã được xác định, trong đó 528 trẻ được dùng rivaroxaban, đã được nghiên cứu trong 6 nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm ở bệnh nhân trẻ em. Liều lượng được điều chỉnh theo thể trọng ở bệnh nhân từ lúc sinh đến dưới 18 tuổi dẫn đến nồng độ rivaroxaban tương tự như được quan sát thấy ở bệnh nhân người lớn bị huyết khối tĩnh mạch sâu được điều trị bằng rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày như được xác định trong nghiên cứu pha III (xem mục Đặc tính dược động học).

https://trungtamthuoc.com/

Nghiên cứu pha III EINSTEIN Junior là một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất, nhãn mở, đa trung tâm ở 500 bệnh nhân trẻ em (từ lúc sinh đến < 18 tuổi) bị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cấp tính đã được xác định. Có 276 trẻ em từ 12 tuổi đến < 18 tuổi, 101 trẻ em từ 6 tuổi đến < 12 tuổi, 69 trẻ em từ 2 tuổi đến < 6 tuổi và 54 trẻ em < 2 tuổi.

Chỉ số thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch được phân loại là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch liên quan đến catheter tĩnh mạch trung tâm (CVC-VTE; 90/335 bệnh nhân ở nhóm dùng rivaroxaban, 37/165 bệnh nhân ở nhóm dùng thuốc so sánh), huyết khối tĩnh mạch não và xoang (CVST; 74/335 bệnh nhân ở nhóm dùng rivaroxaban, 43/165 bệnh nhân ở nhóm dùng thuốc so sánh) và tất cả những loại khác bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch không liên quan đến catheter tĩnh mạch trung tâm (non-CVC-VTE); 171/335 bệnh nhân ở nhóm dùng rivaroxaban, 85/165 bệnh nhân ở nhóm dùng thuốc so sánh). Biểu hiện phổ biến nhất của chỉ số huyết khối ở trẻ em từ 12 tuổi đến < 18 tuổi là non-CVC-VTE ở 211 trẻ (76,4%); ở trẻ em từ 6 tuổi đến < 12 tuổi và từ 2 tuổi đến < 6 tuổi theo thứ tự là CVST ở 48 trẻ (47,5%) và 35 trẻ (50,7%); và ở trẻ em < 2 tuổi là CVC-VTE ở 37 trẻ (68,5%). Không có trẻ nào < 6 tháng bị CVST ở nhóm dùng rivaroxaban. 22 bệnh nhân CVST bị nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương (13 bệnh nhân ở nhóm dùng rivaroxaban và 9 bệnh nhân ở nhóm dùng thuốc so sánh).

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch bị kích thích bởi các yếu tố nguy cơ dai dẳng, thoáng qua, hoặc cả dai dẳng và thoáng qua ở 438 trẻ em (87,6%).

Bệnh nhân được điều trị ban đầu với liều điều trị của heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH), hoặc fondaparinux trong ít nhất 5 ngày và được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 vào nhóm dùng liều rivaroxaban đã điều chỉnh theo thể trọng hoặc thuốc so sánh (heparin, thuốc kháng vitamin K) trong thời gian điều trị thuốc nghiên cứu chính 3 tháng (1 tháng đối với trẻ < 2 tuổi bị CVC-VTE). Vào cuối giai đoạn điều trị thuốc nghiên cứu chính, xét nghiệm chụp hình ảnh chẩn đoán thu được lúc ban đầu, được lặp lại, nếu khả thi về mặt lâm sàng. Việc điều trị thuốc nghiên cứu có thể được dừng lại tại thời điểm này, hoặc theo quyết định của nhà nghiên cứu, tổng cộng tiếp tục trong tối đa 12 tháng (đối với trẻ em < 2 tuổi bị CVC-VTE lên đến 3 tháng).

Kết quả chính về hiệu quả là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng. Kết quả chính về an toàn là tổng hợp của chảy máu nặng và chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng (CRNMB). Tất cả các kết quả về hiệu quả và độ an toàn đã được đánh giá trung tâm bởi một ủy ban xem xét độc lập, mù với phân bổ điều trị. Các kết quả về hiệu quả và độ an toàn được trình bày trong Bảng 11 và 12 dưới đây.

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát xảy ra ở nhóm dùng rivaroxaban là 4 trong số 335 bệnh nhân và ở nhóm dùng thuốc so sánh là 5 trong số 165 bệnh nhân. Tổng hợp của chảy máu nặng và chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo ở 10 trong số 329 bệnh nhân (3%) điều trị bằng rivaroxaban và ở 3 trong số 162 bệnh nhân (1,9%) được điều trị bằng thuốc so sánh. Lợi ích lâm sàng ròng (biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng cộng với chảy máu nặng) đã được báo cáo ở nhóm dùng rivaroxaban là 4 trong số 335 bệnh nhân và ở

https://trungtamthuoc.com/

nhóm dùng thuốc so sánh là 7 trong số 165 bệnh nhân. Gánh nặng huyết khối trở về bình thường khi chụp hình ảnh lặp lại xảy ra ở 128 trong số 335 bệnh nhân ở nhóm điều trị bằng rivaroxaban và ở 43 trong số 165 bệnh nhân ở nhóm dùng thuốc so sánh. Những phát hiện này nhìn chung tương tự giữa các nhóm tuổi. Có 119 trẻ em (36,2%) bị bất kỳ chảy máu nào xảy ra trong khi điều trị ở nhóm dùng rivaroxaban và 45 trẻ em (27,8%) ở nhóm dùng thuốc so sánh.

Bảng 11: Kết quả về hiệu quả vào cuối giai đoạn điều trị chính

Biến cố	**Rivaroxaban N = 335***	**Thuốc so sánh N = 165***
Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát (kết quả chính về hiệu quả)	4 (1,2%, khoảng tin cậy 95% 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, khoảng tin cậy 95% 1,2% - 6,6%)
Tổng hợp: Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng + tình trạng xấu đi không có triệu chứng khi chụp hình ảnh lặp lại	5 (1,5%, khoảng tin cậy 95% 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, khoảng tin cậy 95% 1,6% – 7,6%)
Tổng hợp: Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng + tình trạng xấu đi không có triệu chứng + không thay đổi khi chụp hình ảnh lặp lại	21 (6,3%, khoảng tin cậy 95% 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, khoảng tin cậy 95% 7,3% – 17,4%)
Bình thường khi chụp hình ảnh lặp lại	128 (38,2%, khoảng tin cậy 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, khoảng tin cậy 95% 19,8% - 33,0%)
Tổng hợp: Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng + chảy máu nặng (lợi ích lâm sàng ròng)	4 (1,2%, khoảng tin cậy 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, khoảng tin cậy 95% 2,0% - 8,4%)
Tắc mạch phổi gây tử vong hoặc không tử vong	1 (0,3%, khoảng tin cậy 95% 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, khoảng tin cậy 95% 0,0% – 3,1%)

*FAS = nhóm phân tích toàn bộ (full analysis set), tất cả trẻ em được chọn ngẫu nhiên

Bảng 12: Kết quả về độ an toàn vào cuối giai đoạn điều trị chính

	Rivaroxaban N = 329*	**Thuốc so sánh N = 162***

https://trungtamthuoc.com/

Tổng hợp: Chảy máu nặng + chảy máu không nặng có ý nghĩa lâm sàng (kết quả chính về an toàn)	10 (3,0%, khoảng tin cậy 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, khoảng tin cậy 95% 0,5% - 5,3%)
Chảy máu nặng	0 (0,0%, khoảng tin cậy 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, khoảng tin cậy 95% 0,2% - 4,3%)
Bất kỳ chảy máu nào xảy ra trong khi điều trị	119 (36,2%)	45 (27,8%)

* SAF = nhóm phân tích về an toàn (safety analysis set), tất cả trẻ em được chọn ngẫu nhiên và nhận được ít nhất 1 liều thuốc nghiên cứu.

Hồ sơ về hiệu quả và độ an toàn của rivaroxaban phần lớn tương tự nhau giữa nhóm bệnh nhân trẻ em bị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và nhóm bệnh nhân người lớn bị huyết khối tĩnh mạch sâu/tắc mạch phổi, tuy nhiên tỷ lệ đối tượng bị bất kỳ chảy máu nào ở nhóm bệnh nhân trẻ em thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cao hơn so với nhóm bệnh nhân người lớn bị huyết khối tĩnh mạch sâu/tắc mạch phổi.

Bệnh nhân bị hội chứng kháng thể kháng phospholipid có xét nghiệm bộ ba dương tính với nguy cơ cao

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở do nhà nghiên cứu tài trợ với đánh giá tiêu chí bằng phương pháp mù, rivaroxaban được so sánh với warfarin ở những bệnh nhân có tiền sử huyết khối, được chẩn đoán bị hội chứng kháng thể kháng phospholipid và có nguy cơ cao bị biến cố thuyên tắc huyết khối (dương tính với cả ba xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid: kháng thể chống đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I). Nghiên cứu đã kết thúc sớm sau khi thu nhận 120 bệnh nhân do có quá nhiều biến cố ở các bệnh nhân trong nhóm dùng rivaroxaban. Thời gian theo dõi trung bình là 569 ngày. 59 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng rivaroxaban 20 mg (15 mg đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) < 50 ml/phút) và 61 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng warfarin (INR 2,0- 3,0). Các biến cố thuyên tắc huyết khối xảy ra ở 12% bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng rivaroxaban (4 biến cố đột quỵ do thiếu máu cục bộ và 3 biến cố nhồi máu cơ tim). Không có biến cố nào được báo cáo ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng warfarin. Chảy máu nặng xảy ra ở 4 bệnh nhân (7%) của nhóm dùng rivaroxaban và 2 bệnh nhân (3%) của nhóm dùng warfarin.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đã bỏ nghĩa vụ đệ trình kết quả của các nghiên cứu với thuốc tham chiếu chứa rivaroxaban ở tất cả các phân nhóm bệnh nhân trẻ em trong việc dự

https://trungtamthuoc.com/

phòng các biến cố thuyên tắc huyết khối (xem mục Liều dùng và cách dùng để biết thông tin về việc sử dụng cho trẻ em).

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Thông tin sau đây dựa trên dữ liệu thu được ở người lớn.

Rivaroxaban được hấp thu nhanh với nồng độ tối đa (C_{max}) xuất hiện lúc 2-4 giờ sau khi uống viên nén.

Sự hấp thu của rivaroxaban qua đường uống gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống cao (80-100%) đối với liều viên nén 2,5 mg và 10 mg, bất kể tình trạng lúc đói/sau ăn. Dùng thuốc cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến AUC (diện tích dưới đường cong) hoặc C_{max} của rivaroxaban ở liều 2,5 mg và 10 mg.

Do mức độ hấp thu giảm, sinh khả dụng qua đường uống là 66% được xác định đối với viên nén 20 mg trong tình trạng lúc đói. Khi uống viên nén rivaroxaban 20 mg cùng với thức ăn, AUC trung bình tăng 39% so với uống viên nén trong tình trạng lúc đói, cho thấy sự hấp thu gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống cao. Rivaroxaban 15 mg và 20 mg được dùng cùng với thức ăn (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Dược động học của rivaroxaban gần tuyến tính lên đến khoảng 15 mg, 1 lần/ngày ở tình trạng lúc đói. Ở tình trạng sau ăn, viên nén rivaroxaban 10 mg, 15 mg và 20 mg cho thấy sự tỷ lệ với liều dùng. Ở liều cao hơn, rivaroxaban thể hiện sự hấp thu hạn chế hòa tan với sinh khả dụng giảm và tốc độ hấp thu giảm khi tăng liều.

Sự biến thiên về dược động học của rivaroxaban là trung bình với sự biến thiên giữa các bệnh nhân (hệ số biến thiên (CV)%) trong khoảng từ 30% đến 40%.

Sự hấp thu của rivaroxaban phụ thuộc vào vị trí phóng thích thuốc trong đường tiêu hóa. Mức giảm 29% và 56% về AUC và C_{max} so với viên nén đã được báo cáo khi rivaroxaban dạng cốm được phóng thích ở đoạn gần của ruột non. Nồng độ thuốc giảm hơn nữa khi rivaroxaban được phóng thích ở đoạn xa của ruột non, hoặc đại tràng lên. Do đó nên tránh sử dụng rivaroxaban xa dạ dày vì điều này có thể làm giảm hấp thu và nồng độ rivaroxaban liên quan.

Sinh khả dụng (AUC và C_{max}) là tương đương đối với rivaroxaban 20 mg dùng đường uống dưới dạng viên nén nghiền nát trộn với táo xay nhuyễn, hoặc tạo thành hỗn dịch trong nước và dùng qua ống thông dạ dày sau bữa ăn lỏng, so với uống nguyên cả viên. Do hồ sơ dược động học của rivaroxaban có thể dự đoán được, tỷ lệ với liều dùng, kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho những liều rivaroxaban thấp hơn.

https://trungtamthuoc.com/

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Trẻ em được dùng viên nén hoặc hỗn dịch uống rivaroxaban trong hoặc gần sau khi cho ăn hoặc dùng thức ăn và với một khẩu phần chất lỏng điển hình để đảm bảo liều lượng đáng tin cậy ở trẻ em. Cũng như ở người lớn, rivaroxaban được hấp thu dễ dàng sau khi uống dưới dạng công thức viên nén hoặc cốm pha hỗn dịch uống ở trẻ em. Không quan sát thấy sự khác biệt về tốc độ hấp thu cũng như mức độ hấp thu giữa công thức viên nén và cốm pha hỗn dịch uống. Không có dữ liệu dược động học sau khi dùng đường tiêm tĩnh mạch cho trẻ em do đó chưa rõ sinh khả dụng tuyệt đối của rivaroxaban ở trẻ em. Giảm sinh khả dụng tương đối khi tăng liều (tính bằng mg/kg thể trọng), cho thấy những hạn chế về hấp thu đối với liều cao hơn, ngay cả khi dùng cùng với thức ăn.

Viên nén rivaroxaban 15 mg nên được dùng khi ăn hoặc cùng với thức ăn (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Phân bố

Sự gắn kết với protein huyết tương ở người là cao khoảng 92% đến 95%, với albumin huyết thanh là thành phần gắn kết chính. Thể tích phân bố trung bình với V_{ss} khoảng 50 lít.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Dữ liệu *in vitro* không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về sự gắn kết với protein huyết tương của rivaroxaban ở trẻ em ở các nhóm tuổi khác nhau và so với người lớn. Không có dữ liệu dược động học sau khi dùng rivaroxaban tiêm tĩnh mạch cho trẻ em. V_{ss} được ước tính thông qua mô hình dược động học quần thể ở trẻ em (độ tuổi từ 0 đến < 18 tuổi) sau khi dùng rivaroxaban đường uống phụ thuộc vào thể trọng và có thể được mô tả bằng hàm tương quan sinh trưởng, với mức trung bình là 113 lít đối với đối tượng có thể trọng là 82,8 kg.

Chuyển hóa và thải trừ

Ở người lớn, trong số liều rivaroxaban được sử dụng, khoảng 2/3 trải qua quá trình thoái biến chuyển hóa, một nửa sau đó được thải trừ qua thận và nửa còn lại thải trừ qua đường phân. 1/3 liều dùng cuối cùng được bài tiết trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu, chủ yếu qua bài tiết chủ động ở thận.

Rivaroxaban được chuyển hóa qua CYP3A4, CYP2J2 và cơ chế không phụ thuộc CYP. Sự phân hủy oxy hóa của gốc morpholinone và sự thủy phân của các cầu nối amide là những vị trí chính của quá trình biến đổi sinh học. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, rivaroxaban là cơ chất của các protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và Bcrp (protein kháng ung thư vú).

https://trungtamthuoc.com/

Rivaroxaban dạng không đổi là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người, không có chất chuyển hóa chính hoặc có hoạt tính nào trong tuần hoàn. Với độ thanh thải toàn thân khoảng 10 lít/giờ, rivaroxaban có thể được phân loại là chất có độ thanh thải thấp. Sau khi dùng đường tiêm tĩnh mạch với liều 1 mg, thời gian bán thải khoảng 4,5 giờ. Sau khi dùng đường uống, tốc độ đào thải trở nên hạn chế. Sự thải trừ rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải pha cuối từ 5-9 giờ ở người trẻ tuổi và với thời gian bán thải pha cuối từ 11-13 giờ ở người cao tuổi.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Không có dữ liệu về chuyển hóa đặc hiệu cho trẻ em. Không có dữ liệu dược động học sau khi dùng đường tiêm tĩnh mạch rivaroxaban cho trẻ em. Độ thanh thải (CL) được ước tính thông qua mô hình dược động học quần thể ở trẻ em (độ tuổi từ 0 đến < 18 tuổi) sau khi dùng rivaroxaban đường uống phụ thuộc vào thể trọng và có thể được mô tả bằng hàm tương quan sinh trưởng, với mức trung bình là 8 lít/giờ đối với đối tượng có thể trọng là 82,8 kg. Giá trị trung bình hình học về thời gian bán thải phân bố ($t_{1/2}$) được ước tính thông qua mô hình dược động học quần thể giảm theo độ tuổi giảm dần và trong khoảng từ 4,2 giờ ở thanh thiếu niên đến khoảng 3 giờ ở trẻ em từ 2-12 tuổi xuống 1,9 giờ ở trẻ em từ 0,5-< 2 tuổi và 1,6 giờ ở trẻ em dưới 0,5 tuổi.

<u>Các nhóm bệnh nhân đặc biệt</u>

Giới tính

Ở người lớn, không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học và dược lực học giữa bệnh nhân nam và nữ. Một phân tích thăm dò không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ rivaroxaban giữa trẻ em nam và nữ.

Nhóm bệnh nhân cao tuổi

Bệnh nhân cao tuổi có nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi, với giá trị AUC trung bình cao hơn khoảng 1,5 lần, chủ yếu do giảm độ thanh thải (biểu kiến) toàn phần và qua thận. Không cần thiết điều chỉnh liều.

Các loại cân nặng khác nhau

Ở người lớn, thể trọng ở cực độ (< 50 kg hoặc > 120 kg) chỉ ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (dưới 25%). Không cần thiết điều chỉnh liều.

Ở trẻ em, rivaroxaban được dùng dựa trên thể trọng. Một phân tích thăm dò không cho thấy ảnh hưởng có ý nghĩa của tình trạng thiếu cân hoặc béo phì đối với nồng độ rivaroxaban ở trẻ em.

Khác biệt giữa các chủng tộc

https://trungtamthuoc.com/

Ở người lớn, không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa các chủng tộc giữa bệnh nhân người da trắng, người Mỹ gốc Phi, người gốc Tây Ban Nha, người Nhật hoặc người Trung Quốc về dược động học và dược lực học của rivaroxaban.

Một phân tích thăm dò không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa các chủng tộc về nồng độ rivaroxaban ở trẻ em người Nhật, Trung Quốc hoặc châu Á bên ngoài Nhật và Trung Quốc so với nhóm bệnh nhân trẻ em nói chung tương ứng.

Suy gan

Bệnh nhân người lớn xơ gan có suy gan nhẹ (được phân loại là Child Pugh A) chỉ cho thấy những thay đổi nhỏ về dược động học của rivaroxaban (tăng 1,2 lần về AUC trung bình của rivaroxaban), gần như tương đương với nhóm đối chứng khỏe mạnh phù hợp của họ. Ở bệnh nhân xơ gan có suy gan trung bình (được phân loại là Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban tăng lên có ý nghĩa gấp 2,3 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh. AUC không gắn kết tăng 2,6 lần. Những bệnh nhân này cũng bị giảm thải trừ rivaroxaban qua thận, tương tự như những bệnh nhân suy thận trung bình. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa tăng lên theo hệ số 2,6 ở bệnh nhân suy gan trung bình so với những người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài thời gian prothrombin (PT) cũng tăng lên tương tự với hệ số 2,1. Bệnh nhân suy gan trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban dẫn đến mối quan hệ dược động học/dược lực học (PK/PD) dốc hơn giữa nồng độ và PT.

Chống chỉ định dùng rivaroxaban ở những bệnh nhân bị bệnh gan liên quan đến bệnh đông máu và nguy cơ chảy máu có ý nghĩa lâm sàng, kể cả bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem mục Chống chỉ định).

Hiện không có dữ liệu lâm sàng nào ở trẻ em bị suy gan

Suy thận

Có sự tăng nồng độ rivaroxaban tương quan với giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua phép đo độ thanh thải creatinin. Ở những người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50-80 ml/phút), suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30-49 ml/phút) và suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (AUC) đều tăng theo thứ tự gấp 1,4 lần, 1,5 lần và 1,6 lần. Sự tăng tương ứng về tác dụng dược lực học rõ ràng hơn. Ở những người suy thận nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế tổng thể hoạt tính của yếu tố Xa tăng theo hệ số tương ứng là 1,5, 1,9 và 2,0 so với những người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT cũng tăng tương tự theo hệ số tương ứng là 1,3, 2,2 và 2,4. Không có dữ liệu ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

Do sự gắn kết cao với protein huyết tương, rivaroxaban không được cho là có thể thẩm tách được.

https://trungtamthuoc.com/

Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút. Cần thận trọng khi sử dụng rivaroxaban cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Hiện không có dữ liệu lâm sàng nào ở trẻ em từ 1 tuổi trở lên bị suy thận trung bình hoặc nặng (tốc độ lọc của cầu thận < 50 ml/phút/1,73 m^2).

Dữ liệu dược động học ở bệnh nhân

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính, nồng độ trung bình hình học (khoảng tin cậy dự đoán 90%) lúc 2-4 giờ và khoảng 24 giờ sau khi dùng liều (gần như đại diện cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng cách liều) theo thứ tự là 215 (22-535) và 32 (6-239) mcg/l.

Ở những bệnh nhân trẻ em bị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cấp tính dùng rivaroxaban đã được điều chỉnh theo thể trọng dẫn đến nồng độ tương tự như ở bệnh nhân người lớn bị huyết khối tĩnh mạch sâu dùng liều 20 mg, 1 lần/ngày, nồng độ trung bình hình học (khoảng tin cậy 90%) tại các khoảng thời gian lấy mẫu gần như đại diện cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng cách liều được tóm tắt trong Bảng 13.

Bảng 13: Thống kê tóm tắt (giá trị trung bình hình học (khoảng tin cậy 90%) của nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở trạng thái ổn định (mcg/l) theo phác đồ dùng thuốc và tuổi

Khoảng thời gian								
1 lần/ngày (o.d.)	**N**	**12 - < 18 tuổi**	**N**	**6 - < 12 tuổi**				
Sau 2,5 – 4 giờ	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
Sau 20-24 giờ	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
2 lần/ngày (b.i.d.)	**N**	**6 - < 12 tuổi**	**N**	**2 - < 6 tuổi**	**N**	**0,5 - < 2 tuổi**		
Sau 2,5 – 4 giờ	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c. (không được tính toán)		
Sau 10-16 giờ	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.- n.c.)		

https://trungtamthuoc.com/

3 lần/ngày (t.i.d.)	N	2 - < 6 tuổi	N	Lúc sinh - < 2 tuổi	N	0,5 - < 2 tuổi	N	Lúc sinh - < 0,5 tuổi
Sau 0,5 – 3 giờ	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
Sau 7,8 giờ	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

Các giá trị dưới giới hạn định lượng dưới (LLOQ) được thay thế bằng 1/2 LLOQ để tính toán thống kê (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Mối quan hệ dược động học/dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ rivaroxaban trong huyết tương và một số tiêu chí về dược lực học (ức chế yếu tố Xa, PT, aPTT, Heptest) đã được đánh giá sau khi dùng nhiều liều (5-30 mg, 2 lần/ngày). Mối quan hệ giữa nồng độ rivaroxaban và hoạt tính của yếu tố Xa được mô tả tốt nhất bằng mô hình E_{max}. Đối với PT, mô hình hệ số chặn tuyến tính thường mô tả dữ liệu tốt hơn. Tùy thuộc vào các thuốc thử PT khác nhau được sử dụng, độ dốc khác nhau đáng kể. Khi sử dụng Neoplastin PT, PT lúc ban đầu là khoảng 13 giây và độ dốc khoảng 3-4 giây/(100 mcg/l). Kết quả phân tích dược động học/dược lực học trong pha II và III phù hợp với dữ liệu được thiết lập ở các đối tượng khỏe mạnh.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định trong chỉ định dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim đối với trẻ em và thanh thiếu niên đến 18 tuổi.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Điều kiện bảo quản

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30^{0}C

Hạn dùng của thuốc

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

https://trungtamthuoc.com/

Tiêu chuẩn chất lượng

EP hiện hành

18. Tên và địa chỉ của cơ sở sản xuất

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.,

17 Athinon Street, Ergates Industrial Area, 2643 Ergates, P.O.Box 28629, 2081 Lefkosia, Cyprus (Síp).