



## RIVEIN-15

### Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Để xa tầm tay trẻ em.*

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

### 1. Thành phần công thức thuốc:

#### Mỗi viên chứa:

**Thành phần hoạt chất:** Rivaroxaban 15 mg

**Thành phần tá dược:** microcrystalline cellulose PH 101, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, sodium laurilsulfate, hypromellose 6 cps, magnesium stearate, opadry red 03F550042.

*Thành phần tá dược Opadry Red 03F550042:* HPMC 2910/hypromellose, macrogol/PEG, iron oxide red, titanium dioxide.

### 2. Dạng bào chế:

**Dạng bào chế:** Viên nén bao phim

**Mô tả đặc điểm thuốc:** Viên nén bao phim hình tròn, màu đỏ, hai mặt lõm, có chữ 'A' ở một mặt và '2' ở mặt còn lại.

### 3. Chỉ định:

#### Người lớn

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

Điều trị và phòng ngừa tái phát tình trạng huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) ở người trưởng thành.

#### Trẻ em

Điều trị và phòng ngừa tái phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi có cân nặng 30 - 50 kg sau ít nhất 5 ngày bắt đầu điều trị bằng thuốc chống đông đường tiêm

### 4. Liều dùng, cách dùng:

#### Liều dùng:

*Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở người trưởng thành*

Liều khuyến cáo là 20 mg rivaroxaban uống 1 lần/ngày, đây cũng là liều tối đa được khuyến cáo

Điều trị với rivaroxaban nên được tiếp tục lâu dài nếu lợi ích phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống cao hơn nguy cơ xuất huyết.

Nếu quên liều, bệnh nhân nên dùng rivaroxaban ngay lập tức và sau đó tiếp tục uống 1 lần/ngày như trước vào ngày hôm sau. Không nên sử dụng gấp đôi liều vào cùng một ngày để bù cho liều đã quên.

*Điều trị và phòng ngừa tái phát tình trạng huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) ở người trưởng thành*

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

Nên xem xét điều trị thời gian ngắn (ít nhất 3 tháng) ở những bệnh nhân bị DVT hoặc PE gây ra bởi các yếu tố nguy cơ thoáng qua (tức là phẫu thuật lớn hoặc chấn thương gần đây). Nên xem xét điều trị thời gian dài hơn ở những bệnh nhân bị DVT hoặc PE khởi phát không liên quan đến các yếu tố nguy cơ thoáng qua, DVT hoặc PE không rõ nguyên nhân, hoặc có tiền sử tái phát DVT hoặc PE.

Khi chỉ định kéo dài giai đoạn phòng ngừa tái phát DVT và PE (sau khi hoàn thành điều trị ít nhất 6 tháng đối với DVT hoặc PE), liều khuyến cáo là 10 mg x 1 lần/ngày. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao tái phát DVT hoặc PE, chẳng hạn như những người có bệnh đi kèm phức tạp hoặc những người đã phát triển DVT hoặc PE tái phát khi dự phòng kéo dài bằng rivaroxaban 10 mg x 1 lần/ngày, nên xem xét liều rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày.

Thời gian điều trị và lựa chọn liều lượng nên được cá nhân hóa sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích điều trị so với nguy cơ xuất huyết.

	Thời gian	Liều	Tổng liều hàng ngày
Điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE	Ngày 1 – ngày 21	15 mg x 2 lần/ngày	30 mg
	Từ ngày 22	20 mg x 1 lần/ngày	20 mg
Phòng ngừa tái phát DVT và PE	Sau khi hoàn thành điều trị DVT hoặc PE ít nhất 6 tháng	10 mg x 1 lần/ngày Hoặc 20 mg x 1 lần/ngày	10 mg hoặc 20 mg

Để hỗ trợ việc chuyển liều từ 15 mg sang 20 mg sau ngày 21, có thể sử dụng gói khởi đầu điều trị 4 tuần đầu tiên rivaroxaban trong điều trị DVT/PE.

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

Nếu quên liều trong giai đoạn điều trị 1 lần/ngày, bệnh nhân nên dùng thuốc ngay lập tức. Bệnh nhân nên tiếp tục uống 1 lần/ngày như khuyến cáo vào ngày hôm sau. Không nên tăng gấp đôi liều trong cùng một ngày để bù cho liều đã quên.

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

Nên bắt đầu điều trị rivaroxaban ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi sau khi điều trị ban đầu với thuốc chống đông đường tiêm ít nhất 5 ngày.

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

- Cân nặng từ 50 kg trở lên: liều rivaroxaban khuyến cáo là 20 mg 1 lần/ngày. Đây là liều tối đa hàng ngày.

- Cân nặng từ 30 đến 50 kg: liều rivaroxaban khuyến cáo là 15 mg 1 lần/ngày. Đây là liều tối đa hàng ngày.

- Đối với bệnh nhân có cân nặng dưới 30 kg, tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng của rivaroxaban dạng cốm pha hỗn dịch uống.

Cần theo dõi cân nặng của trẻ em và xem xét liều thường xuyên để đảm bảo duy trì liều điều trị. Điều chỉnh liều chỉ nên dựa trên sự thay đổi cân nặng.

Nên điều trị tiếp tục trong ít nhất 3 tháng ở trẻ em và thanh thiếu niên. Điều trị có thể kéo dài đến 12 tháng khi cần thiết về mặt lâm sàng. Hiện không có dữ liệu hỗ trợ việc giảm liều sau 6 tháng điều trị ở trẻ em. Nên đánh giá cá thể hoá lợi ích – nguy cơ của điều trị tiếp tục sau 3 tháng có tính đến nguy cơ tái phát huyết khối so với nguy cơ xuất huyết tiềm ẩn.

Nếu quên liều, nên dùng thuốc sớm nhất có thể sau khi nhớ ra nhưng chỉ dùng thuốc trong cùng một ngày. Nếu không thể, bệnh nhân nên bỏ qua liều đã quên và tiếp tục dùng liều tiếp theo như đã được



ké đơn. Bệnh nhân không nên uống hai liều để bù cho liều đã quên.

#### *Chuyển đổi từ thuốc kháng vitamin K (VKA) sang rivaroxaban*

- Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống:

Nên ngừng điều trị VKA và bắt đầu điều trị bằng rivaroxaban khi chỉ số INR  $\leq 3,0$ .

- Điều trị và phòng ngừa tái phát DVT, PE ở người trưởng thành; và điều trị và phòng ngừa tái phát VTE ở bệnh nhi:

Nên ngừng điều trị VKA và bắt đầu điều trị bằng rivaroxaban khi chỉ số INR  $\leq 2,5$ .

Kết quả chỉ số INR sẽ tăng lên một cách sai lệch sau khi sử dụng rivaroxaban ở những bệnh nhân chuyển từ VKA sang rivaroxaban. Hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban không thể được xác định bởi INR, do đó không nên sử dụng nó.

#### *Chuyển đổi từ rivaroxaban sang thuốc kháng vitamin K (VKA)*

Khi chuyển từ rivaroxaban sang VKA, sẽ có nguy cơ không đủ tác dụng của thuốc chống đông máu. Cần đảm bảo chống đông đầy đủ liên tục trong bất kỳ quá trình chuyển đổi sang thuốc chống đông thay thế. Nên lưu ý rằng rivaroxaban có thể làm tăng INR.

Nên dùng đồng thời VKA cho bệnh nhân chuyển từ rivaroxaban sang VKA cho đến khi INR  $\geq 2,0$ . Liều khởi đầu VKA tiêu chuẩn nên được sử dụng trong hai ngày đầu tiên của giai đoạn chuyển đổi, tiếp theo là liều VKA được xác định bằng xét nghiệm INR. Trong khi bệnh nhân đang dùng cả rivaroxaban và VKA, không nên kiểm tra INR sớm hơn 24 giờ sau khi dùng thuốc mà phải thực hiện trước liều rivaroxaban tiếp theo. Xét nghiệm INR có thể được thực hiện một cách đáng tin cậy sau khi ngừng rivaroxaban ít nhất 24 giờ.

Trẻ em:

Bệnh nhân chuyển đổi từ rivaroxaban sang VKA cần tiếp tục dùng rivaroxaban trong 48 giờ sau liều VKA đầu tiên. Nên đo INR sau 2 ngày dùng đồng thời trước khi chuyển sang liều rivaroxaban tiếp theo. Nên tiếp tục dùng đồng thời rivaroxaban và VKA cho đến khi INR  $\geq 2,0$ . Xét nghiệm INR có thể được thực hiện một cách đáng tin cậy sau khi ngừng rivaroxaban ít nhất 24 giờ.

#### *Chuyển đổi từ thuốc chống đông đường tiêm sang rivaroxaban*

Nếu bệnh nhân hiện đang dùng thuốc chống đông đường tiêm, hãy ngừng thuốc chống đông này và bắt đầu dùng rivaroxaban 0 đến 2 giờ trước thời điểm dùng liều thuốc đường tiêm tiếp theo (chẳng hạn như heparin khối lượng phân tử thấp) hoặc tại thời điểm ngừng sử dụng liên tục thuốc đường tiêm (ví dụ: heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch).

#### *Chuyển đổi từ rivaroxaban sang thuốc chống đông đường tiêm*

Ngừng sử dụng Rivaroxaban và dùng liều thuốc chống đông đường tiêm đầu tiên vào thời điểm uống liều rivaroxaban tiếp theo.

#### *Đối tượng đặc biệt*

##### Suy thận

Người lớn:

Hiện có ít dữ liệu lâm sàng cho thấy nồng độ rivaroxaban trong huyết tương tăng đáng kể ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15–29 mL/phút). Do đó, những bệnh nhân này nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban. Không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $< 15$  mL/phút.

Ở bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 mL/phút) hoặc suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 mL/phút), liều được khuyến cáo như sau:

- Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở những bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim, liều khuyến cáo là 15 mg x 1 lần/ngày.

- Để điều trị và phòng ngừa tái phát DVT, PE: bệnh nhân nên được điều trị với liều 15 mg x 2

ICES  
VĂN  
ĐÀ  
TẠI T  
HỒ C

lần/ngày trong 3 tuần đầu. Sau đó, khi liều khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ngày, nên xem xét giảm liều xuống 15 mg x 1 lần/ngày nếu bệnh nhân được đánh giá có nguy cơ xuất huyết cao hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Khuyến cáo về việc sử dụng liều 15 mg được dựa trên mô hình dược động học và chưa được nghiên cứu trong tình huống lâm sàng này.

Khi liều khuyến cáo là 10 mg x 1 lần/ngày, không cần chỉnh liều so với liều khuyến cáo.

Không cần chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin từ 50 – 80 mL/phút).

Trẻ em:

- Trẻ em và thanh thiếu niên suy thận nhẹ (độ lọc cầu thận từ 50 – 80 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>): không cần chỉnh liều, dựa trên dữ liệu ở người lớn và dữ liệu hạn chế ở bệnh nhi.

- Trẻ em và thanh thiếu niên suy thận trung bình hoặc nặng (độ lọc cầu thận < 50 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>): không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban vì không có dữ liệu lâm sàng.

#### Suy gan

Chống chỉ định dùng rivaroxaban ở những bệnh nhân mắc bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết liên quan đến lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C.

#### Người cao tuổi

Không điều chỉnh liều.

#### Cân nặng

Không điều chỉnh liều cho người trưởng thành.

Xác định liều dựa trên cân nặng đối với trẻ em.

#### Giới tính

Không điều chỉnh liều.

#### Bệnh nhân đã trải qua sốc điện chuyển nhịp đồng bộ

Có thể bắt đầu hoặc tiếp tục điều trị rivaroxaban ở những bệnh nhân cần sốc điện chuyển nhịp đồng bộ.

Đối với sốc điện chuyển nhịp đồng bộ theo hướng dẫn của siêu âm tim qua thực quản (TEE) ở những bệnh nhân trước đó chưa được điều trị bằng thuốc chống đông máu, nên bắt đầu điều trị bằng viên nén rivaroxaban ít nhất 4 giờ trước khi sốc điện chuyển nhịp để đảm bảo chống đông đầy đủ. Đối với tất cả các bệnh nhân, cần xác nhận trước khi sốc điện chuyển nhịp rằng bệnh nhân đã dùng rivaroxaban theo kê đơn. Các quyết định về thời gian bắt đầu điều trị và thời gian điều trị nên được xem xét dựa trên các khuyến nghị hướng dẫn đã được thiết lập về điều trị chống đông máu ở những bệnh nhân trải qua sốc điện chuyển nhịp đồng bộ.

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

Kinh nghiệm còn hạn chế về việc giảm liều 15 mg rivaroxaban 1 lần/ngày (hoặc 10 mg x 1 lần/ngày) đối với bệnh nhân suy thận trung bình [độ thanh thải creatinin 30 – 49 mL/phút] cùng với thuốc ức chế P2Y<sub>12</sub> trong thời gian tối đa 12 tháng ở những bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim cần thuốc chống đông đường uống và trải qua PCI có đặt stent.

#### Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của viên nén rivaroxaban ở trẻ em từ 0 đến dưới 18 tuổi chưa được thiết lập cho chỉ định phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim. Hiện chưa có dữ liệu. Do đó, viên nén rivaroxaban không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi cho các chỉ định khác ngoài điều trị và phòng ngừa tái phát VTE.

#### **Cách dùng:**

##### Người lớn

Sử dụng đường uống.

Uống cùng với thức ăn.

#### Nghiền viên nén

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt cả viên, có thể nghiền viên rivaroxaban và trộn với nước hoặc táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và dùng đường uống. Sau khi uống viên nén bao phim rivaroxaban 15 mg hoặc 20 mg đã được nghiền, nên ăn ngay sau đó.

Thuốc sau khi nghiền cũng có thể được đưa qua ống thông dạ dày.

*Trẻ em và thanh thiếu niên có cân nặng từ 30 kg đến 50 kg*

Chỉ sử dụng đường uống.

Nên khuyên bệnh nhân uống thuốc với chất lỏng và nên uống cùng với thức ăn. Nên uống thuốc cách nhau 24 giờ.

Nên dùng một liều mới trong trường hợp bệnh nhân nhỏ thuốc ra ngay sau khi uống hoặc nôn trong vòng 30 phút sau khi dùng thuốc. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân nôn sau hơn 30 phút uống thuốc, không nên dùng lại liều đó và tiếp tục dùng liều tiếp theo theo lịch. Không được bẻ viên thuốc để chia nhỏ liều.

#### Nghiền viên nén

Đối với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên, nên dùng rivaroxaban dạng cốm pha hỗn dịch uống. Nếu dạng hỗn dịch uống không có sẵn, có thể nghiền viên nén rivaroxaban 15 mg hoặc 20 mg và trộn với nước hoặc táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và dùng đường uống.

Thuốc sau khi nghiền cũng có thể được đưa qua ống thông dạ dày.

### **5. Chống chỉ định:**

Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Xuất huyết có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Tổn thương hoặc bệnh, được coi là có nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng. Điều này có thể bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, sự hiện diện của khối u ác tính có nguy cơ xuất huyết 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 động mạch hoặc bất thường mạch máu não, cột sống.

Điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác, ví dụ: heparin không phân đoạn (UFH), heparin khối lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, ...), dẫn xuất heparin (fondaparinux, ...), thuốc chống đông đường uống (warfarin, dabigatran etexilat, apixaban, ...) ngoại trừ chuyên đổi phương pháp điều trị chống đông máu trong các trường hợp cụ thể hoặc khi UFH được sử dụng với liều lượng cần thiết để giữ cho ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch trung tâm mở.

Bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết liên quan đến lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C.

Mang thai và cho con bú

### **6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

Khuyến cáo theo dõi lâm sàng phù hợp với thực hành chống đông máu trong suốt thời gian điều trị.

#### Nguy cơ xuất huyết

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng rivaroxaban phải được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu xuất huyết. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng trong tình trạng có gia tăng nguy cơ xuất huyết. Nên ngưng dùng thuốc rivaroxaban nếu xảy ra xuất huyết nặng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, xuất huyết niêm mạc (tức là chảy máu cam, nướu, tiêu hóa, tiết niệu sinh dục bao gồm xuất huyết âm đạo bất thường hoặc tăng kinh nguyệt) và thiếu máu thường gặp hơn khi điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị bằng VKA. Do đó, ngoài việc giám sát lâm sàng

đầy đủ, các test xét nghiệm haemoglobin/haematocrit có thể có giá trị để phát hiện xuất huyết ẩn và xác định mức độ liên quan lâm sàng của xuất huyết rõ rệt, nếu được đánh giá là phù hợp.

Một số nhóm bệnh nhân, như liệt kê dưới đây, có nguy cơ xuất huyết cao hơn. Những bệnh nhân này phải được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của biến chứng xuất huyết và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị.

Nên tiến hành tìm kiếm vị trí xuất huyết khi có bất kỳ sự sụt giảm huyết áp hoặc haemoglobin không thể giải thích được nào.

Mặc dù điều trị bằng rivaroxaban không yêu cầu theo dõi nồng độ thuốc trong máu thường xuyên, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo lường với xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa được chuẩn định có thể có ích trong những trường hợp ngoại lệ mà sự am hiểu về mức nồng độ rivaroxaban có thể giúp cho những quyết định về lâm sàng như quá liều và phẫu thuật cấp cứu.

#### *Trẻ em*

Có dữ liệu hạn chế ở trẻ em bị huyết khối tĩnh mạch não và xoang có nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương (xem phần 5.1). Nguy cơ chảy máu nên được đánh giá cẩn thận trước và trong khi điều trị bằng rivaroxaban.

#### Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương có thể tăng đáng kể (trung bình 1,6 lần), điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Thận trọng khi sử dụng rivaroxaban cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 - 29 mL/phút. Không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 mL/phút.

Thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân suy thận đang sử dụng đồng thời với các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương.

Không khuyến cáo dùng rivaroxaban cho trẻ em và thanh thiếu niên bị suy thận trung bình hoặc nặng (độ lọc cầu thận < 50 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>) vì không có dữ liệu lâm sàng.

#### Tương tác với các thuốc khác

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

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

#### Các yếu tố nguy cơ xuất huyết khác

Cũng như các thuốc chống huyết khối khác, rivaroxaban không được khuyến cáo ở những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao như:

- Rối loạn xuất huyết bẩm sinh hoặc mắc phải
- Tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát
- Bệnh đường tiêu hóa khác không có loét có thể dẫn đến biến chứng xuất huyết (ví dụ: bệnh viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản)
- Bệnh võng mạc mạch máu
- Giãn phế quản hoặc tiền sử xuất huyết trong phổi

### Bệnh nhân ung thư

Nguy cơ huyết khối và xuất huyết có thể cao hơn ở những bệnh nhân mắc bệnh ác tính. Dựa trên vị trí khối u, liệu pháp chống ung thư và giai đoạn bệnh, nên cân bằng giữa lợi ích của điều trị chống huyết khối với nguy cơ xuất huyết ở bệnh nhân ung thư tiến triển. Các khối u nằm trong đường tiêu hóa hoặc đường tiết niệu sinh dục có liên quan đến việc tăng nguy cơ xuất huyết trong khi điều trị bằng rivaroxaban.

Ở những bệnh nhân u ác tính có nguy cơ xuất huyết cao, chống chỉ định sử dụng rivaroxaban.

### Bệnh nhân có van nhân tạo

Rivaroxaban không nên được sử dụng để điều trị dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân vừa thay van động mạch chủ qua ống thông (TAVR). 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 chứng minh rằng rivaroxaban cung cấp đầy đủ tác dụng chống đông máu ở nhóm bệnh nhân này. Điều trị bằng rivaroxaban không được khuyến cáo cho những bệnh nhân này.

### Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid

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

### Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim trải qua PCI có đặt stent

Dữ liệu lâm sàng có sẵn từ nghiên cứu can thiệp với mục tiêu chính là đánh giá tính an toàn ở những bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim trải qua PCI có đặt stent. Dữ liệu về hiệu quả còn hạn chế trên nhóm đối tượng này. Không có dữ liệu sẵn có về những bệnh nhân có tiền sử đột quỵ/con thiếu máu não thoáng qua (TIA).

### Bệnh nhân PE có huyết đông học không ổn định hoặc bệnh nhân cần dùng thuốc tiêu huyết khối hoặc xuyên tắc phổi

Rivaroxaban không được khuyến cáo như một thuốc thay thế cho heparin không phân đoạn ở những bệnh nhân xuyên tắc phổi có huyết động không ổn định hoặc có thể dùng thuốc làm tan huyết khối hoặc thủ thuật cắt bỏ xuyên tắc phổi vì tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập trong những tình huống lâm sàng này.

### Chọc dò hoặc gây tê tủy sống/ngoài màng cứng

Khi sử dụng gây tê trực thần kinh (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để ngăn ngừa biến chứng huyết khối tắc mạch có nguy cơ bị tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống có thể dẫn đến liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ của những biến cố này có thể tăng lên khi sử dụng ống thông ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc chọc dò màng cứng hoặc cột sống lặp đi lặp lại. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên các dấu hiệu và triệu chứng suy yếu thần kinh (ví dụ như tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu tổn thương thần kinh được ghi nhận, chẩn đoán và điều trị khẩn cấp là cần thiết. Trước khi can thiệp vào trực thần kinh, bác sĩ nên cân nhắc lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông hoặc ở những bệnh nhân được dùng thuốc chống đông để dự phòng huyết khối. Không có kinh nghiệm lâm sàng trong việc sử dụng rivaroxaban 15 mg trong những trường hợp này.

Xem xét dữ liệu dược động học của rivaroxaban để giảm nguy cơ xuất huyết tiềm ẩn liên quan đến sự kết hợp của rivaroxaban và gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống. Tốt nhất là thực hiện chọc dò tủy sống hoặc đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng khi tác dụng chống đông máu của rivaroxaban được đánh giá là thấp. Tuy nhiên, thời gian chính xác để đạt

được hiệu quả chống đông đủ thấp ở mỗi bệnh nhân là chưa rõ và nên cân nhắc với mức độ khẩn cấp của quy trình chẩn đoán.

Để rút ống thông ngoài màng cứng, dựa trên các đặc tính dược động học chung, ít nhất gấp đôi thời gian bán thải tức là sau lần dùng rivaroxaban cuối cùng ít nhất 18 giờ ở bệnh nhân trưởng thành trẻ tuổi và 26 giờ ở bệnh nhân cao tuổi. Sau khi rút ống thông, phải hoãn ít nhất 6 giờ trước khi dùng liều rivaroxaban tiếp theo.

Việc sử dụng rivaroxaban phải được hoãn lại trong 24 giờ nếu xảy ra chấn thương đâm thủng.

Không có dữ liệu về thời gian đặt hoặc thay ống thông thần kinh ở trẻ em trong khi dùng rivaroxaban. Trong những trường hợp này, ngừng sử dụng rivaroxaban và cân nhắc điều trị thuốc chống đông đường tiêm tác dụng ngắn.

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

Nếu có thể và dựa trên đánh giá lâm sàng của bác sĩ nên ngừng rivaroxaban 15 mg ít nhất 24 giờ trước khi thực hiện một thủ thuật xâm lấn hoặc phẫu thuật can thiệp..

Nếu không thể trì hoãn các thủ thuật thì nên đánh giá nguy cơ xuất huyết gia tăng dựa trên mức độ khẩn cấp của can thiệp.

Nên dùng lại rivaroxaban càng sớm càng tốt sau thủ thuật xâm lấn hoặc phẫu thuật can thiệp khi tình trạng lâm sàng cho phép và với điều kiện tình trạng cầm máu đã được kiểm soát tùy theo quyết định của bác sĩ điều trị.

#### Người cao tuổi

Tuổi càng cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

#### Các phản ứng da

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

#### Thông tin về tá dược

Rivaroxaban có chứa lactose. 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 này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi đơn vị liều lượng, nghĩa là về cơ bản là "không có natri".

### **7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

#### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:**

An toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được chứng minh ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên sinh sản. Do độc tính sinh sản tiềm ẩn, nguy cơ xuất huyết nội tại và bằng chứng cho thấy rivaroxaban đi qua nhau thai, rivaroxaban bị chống chỉ định trong thời kỳ mang thai. Phụ nữ có khả năng mang thai nên tránh mang thai trong khi điều trị bằng rivaroxaban.

#### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:**

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được chứng minh ở phụ nữ cho con bú. Dữ liệu từ động vật cho thấy rivaroxaban được bài tiết vào sữa. Do đó, chống chỉ định rivaroxaban trong thời gian cho con bú. Cần quyết định về việc ngừng cho con bú hoặc ngừng/không điều trị.

#### **Khả năng sinh sản**

Tác dụng của rivaroxaban đối với khả năng sinh sản chưa được nghiên cứu cụ thể ở người. Không

có ảnh hưởng nào trong thí nghiệm trên chuột đối với khả năng sinh sản của nam và nữ.

### **8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:**

Rivaroxaban có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các tác dụng không mong muốn như ngất (tần suất: ít gặp) và chóng mặt (tần suất: thường gặp) đã được báo cáo. Bệnh nhân không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc khi gặp phải những tác dụng không mong muốn này.

### **9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

#### **Tương tác:**

Mức độ tương tác ở trẻ em chưa rõ. Các tương tác được đề cập dưới đây được ghi nhận ở người trưởng thành và các cảnh báo ở phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc cần được xem xét cho đối tượng trẻ em.

#### Chất ức chế CYP3A4 và P-gp

Dùng đồng thời rivaroxaban với ketoconazol (400 mg x 1 lần/ngày) hoặc ritonavir (600 mg x 2 lần/ngày) làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 2,6 lần/2,5 lần và C<sub>max</sub> trung bình của rivaroxaban tăng 1,7 lần/1,6 lần, tăng đáng kể tác dụng dược lực học có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Do đó, việc sử dụng rivaroxaban không được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời thuốc kháng nấm nhóm azol như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol hoặc thuốc ức chế protease HIV. Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp.

Nồng độ rivaroxaban trong huyết tương được dự đoán sẽ tăng ở mức độ thấp hơn khi có mặt các thuốc có hoạt tính chỉ ức chế nghiêm trọng một trong các con đường thải trừ rivaroxaban, hoặc là CYP3A4 hoặc P-gp. Ví dụ, clarithromycin (500 mg x 2 lần/ngày), được coi là chất ức chế mạnh CYP3A4 và chất ức chế vừa phải P-gp, làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,5 lần và C<sub>max</sub> lên 1,4 lần. Ở hầu hết các bệnh nhân, tương tác với clarithromycin có thể không có ý nghĩa lâm sàng, tuy nhiên những bệnh nhân có nguy cơ cao có thể bị ảnh hưởng đáng kể.

Erythromycin (500 mg x 3 lần/ngày), ức chế vừa phải CYP3A4 và P-gp, dẫn đến tăng AUC trung bình và C<sub>max</sub> của rivaroxaban lên 1,3 lần. Ở hầu hết các bệnh nhân, tương tác với erythromycin có thể không có ý nghĩa lâm sàng, tuy nhiên những bệnh nhân có nguy cơ cao có thể bị ảnh hưởng đáng kể.

Ở những đối tượng bị suy thận nhẹ, erythromycin (500 mg, 3 lần/ngày) làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,8 lần và tăng C<sub>max</sub> lên 1,6 lần so với những đối tượng có chức năng thận bình thường. Ở những đối tượng bị suy thận trung bình, erythromycin làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 2,0 lần và C<sub>max</sub> lên 1,6 lần khi so sánh với những đối tượng có chức năng thận bình thường. Ảnh hưởng của erythromycin làm gia tăng thêm tình trạng suy thận.

Fluconazol (400 mg x 1 lần/ngày), được coi là chất ức chế trung bình CYP3A4, làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,4 lần và C<sub>max</sub> trung bình lên 1,3 lần. Ở hầu hết các bệnh nhân, tương tác với fluconazol có thể không có ý nghĩa lâm sàng, tuy nhiên những bệnh nhân có nguy cơ cao có thể bị ảnh hưởng đáng kể.

Với các dữ liệu lâm sàng hạn chế hiện có về dronedaron, nên tránh sử dụng đồng thời với rivaroxaban.

#### Thuốc chống đông máu

Sau khi sử dụng kết hợp enoxaparin (liều đơn 40 mg) với rivaroxaban (liều đơn 10 mg), đã quan sát thấy một tác dụng không mong muốn đối với hoạt tính kháng yếu tố Xa mà không có bất kỳ tác dụng không mong muốn nào khác đối với xét nghiệm đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng đến dược động học của rivaroxaban.

Do nguy cơ xuất huyết tăng lên, cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác.

#### NSAID / chất ức chế kết tập tiểu cầu

Không thấy sự kéo dài thời gian xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng sau khi dùng đồng thời rivaroxaban (15 mg) và 500 mg naproxen. Tuy nhiên, có thể có những cá nhân có phản ứng dược lực học rõ rệt hơn.

Không quan sát thấy tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng khi rivaroxaban được dùng đồng thời với 500 mg acid acetylsalicylic.

Clopidogrel (liều nạp 300 mg, sau đó là liều duy trì 75 mg) không cho thấy tương tác dược động học với rivaroxaban (15 mg) nhưng gia tăng đáng kể thời gian xuất huyết ở một nhóm bệnh nhân mà không có mối liên quan đến tình trạng kết tập tiểu cầu, P-selectin hoặc mức độ thụ thể GPIIb/IIIa.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với NSAID (bao gồm cả acid acetylsalicylic) và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu vì những thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc trên serotonin (SSRIs) / Thuốc ức chế tái hấp thu trên serotonin và noradrenaline (SNRIs)

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân có khả năng tăng nguy cơ xuất huyết trong trường hợp sử dụng đồng thời với SSRI hoặc SNRI do tác dụng của chúng đối với tiểu cầu. Khi sử dụng đồng thời rivaroxaban trong lâm sàng, tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng cao hơn về mặt số lượng đã được quan sát thấy ở tất cả các nhóm điều trị.

#### Warfarin

Chuyển đổi từ 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) đáng kể (giá trị INR của từng bệnh nhân có thể quan sát thấy tối đa là 12), trong khi các ảnh hưởng lên aPTT, ức chế hoạt động của yếu tố Xa và tiềm năng thrombin nội sinh chỉ là phụ.

Hoạt tính kháng yếu tố Xa, PiCT và Heptest có thể được sử dụng để đánh giá tác dụng dược lực học của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi vì các xét nghiệm này không bị ảnh hưởng bởi warfarin. Tất cả các xét nghiệm, bao gồm PT, aPTT, ức chế hoạt động của yếu tố Xa và ETP, chỉ cho thấy tác dụng của rivaroxaban vào ngày thứ tư sau liều warfarin cuối cùng.

Các phép đo INR có thể được sử dụng ở nồng độ  $C_{đáy}$  của rivaroxaban (24 giờ sau lần uống rivaroxaban trước đó) nếu muốn đánh giá tác dụng dược lực học của warfarin trong giai đoạn chuyển đổi vì xét nghiệm này ít bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban.

Không thấy tương tác dược động học giữa warfarin và rivaroxaban.

#### Chất gây cảm ứng CYP3A4

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

#### Các liều pháp đồng thời khác

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

#### Các thông số cần lâm sàng

Các thông số đông máu (ví dụ: PT, aPTT, Hep Test) bị ảnh hưởng như dự đoán bởi cơ chế tác dụng của rivaroxaban.

#### **Tương kỵ:**

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

### 10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

#### Tóm tắt dữ liệu an toàn

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

Nhìn chung, có 69.608 bệnh nhân trưởng thành trong 19 nghiên cứu giai đoạn III và 488 bệnh nhi trong hai nghiên cứu giai đoạn II và hai giai đoạn III đã tiếp xúc với rivaroxaban.

**Bảng 1: Số lượng bệnh nhân được nghiên cứu, tổng liều hằng ngày và thời gian điều trị tối đa trong nghiên cứu giai đoạn III ở người trưởng thành và trẻ em**

Chỉ định	Số lượng bệnh nhân*	Tổng liều hằng ngày	Thời gian điều trị tối đa
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở người trưởng thành thay khớp háng hoặc khớp gối.	6.097	10 mg	39 ngày
Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa	3.997	10 mg	39 ngày
Điều trị và phòng ngừa tái phát tình trạng huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) ở người trưởng thành.	6.790	Ngày 1-21: 30 mg Ngày 22 trở đi: 20 mg. Sau ít nhất 6 tháng: 10 mg hoặc 20 mg	21 tháng
Điều trị và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị chống đông máu tiêu chuẩn	329	Liều điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể để đạt được mức tiếp xúc tương đương với mức đã thấy ở người trưởng thành dùng rivaroxaban 20 mg 1 lần/ngày đối với DVT	12 tháng
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim	7.750	20 mg	41 tháng
Phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau ACS (sau can thiệp mạch vành qua da)	10.225	5 mg hoặc 10 mg tương ứng, dùng đồng thời với ASA hoặc ASA kết hợp clopidogrel hoặc ticlopidin	31 tháng
Phòng ngừa các biến cố huyết khối ở bệnh nhân CAD/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 đã tiếp xúc với ít nhất 1 liều rivaroxaban.

\*\* Từ nghiên cứu VOYAGER PAD.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo ở bệnh nhân dùng rivaroxaban là

ICES  
VĂN  
ĐẠI  
TẠI TH  
HỒ C

xuất huyết (Bảng 2). Xuất huyết được báo cáo nhiều nhất là chảy máu cam (4,5 %) và xuất huyết đường tiêu hóa (3,8 %)

**Bảng 2: Tỷ lệ biến cố xuất huyết\* và thiếu máu ở bệnh nhân dùng rivaroxaban trong các nghiên cứu giai đoạn III đã hoàn thành ở người trưởng thành và trẻ em**

Chỉ định	Xuất huyết	Thiếu máu
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở người trưởng thành thay khớp háng hoặc khớp gối.	6,8 % bệnh nhân	5,9 % bệnh nhân
Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa	12,6 % bệnh nhân	2,1 % bệnh nhân
Điều trị và phòng ngừa tái phát tình trạng huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) ở người trưởng thành.	23 % bệnh nhân	1,6 % bệnh nhân
Điều trị và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị chống đông máu tiêu chuẩn	39,5 % bệnh nhân	4,6 % bệnh nhân
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim	28/100 bệnh nhân – năm	2,5/100 bệnh nhân – năm
Phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau ACS	22/100 bệnh nhân – năm	1,4/100 bệnh nhân – năm
Phòng ngừa các biến cố huyết khối ở bệnh nhân CAD/PAD	6,7/100 bệnh nhân – năm	0,15/100 bệnh nhân – năm**
	8,38/100 bệnh nhân – năm <sup>#</sup>	0,74/100 bệnh nhân – năm <sup>***.#</sup>

\* Đối với tất cả các nghiên cứu về rivaroxaban, tất cả các biến cố xuất huyết đều được thu thập, báo cáo và điều chỉnh.

\*\* Trong nghiên cứu COMPASS, tỷ lệ thiếu máu thấp do áp dụng phương pháp tiếp cận có chọn lọc để thu thập tác dụng không mong muốn.

\*\*\* Áp dụng phương pháp tiếp cận có chọn lọc để thu thập tác dụng không mong muốn.

<sup>#</sup> Từ nghiên cứu VOYAGER PAD.

**Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn**

Tần suất các tác dụng không mong muốn được báo cáo với rivaroxaban ở người trưởng thành và trẻ em được tóm tắt trong Bảng 3 dưới đây theo phân loại hệ cơ quan (theo MedDRA) và theo tần suất.

Tần suất được xác định như sau:

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ )

Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ )

Ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ )

Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ )

Rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ )

Không biết (không thể ước tính lượng từ dữ liệu sẵn có)

**Bảng 3: Tất cả tác dụng không mong muốn được báo cáo ở người trưởng thành trong nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 3 hoặc thông qua việc sử dụng sau khi đưa ra thị trường\* và trong các nghiên cứu 2 giai đoạn II và 2 giai đoạn III ở trẻ em**

Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>				
Thiếu máu (bao gồm các thông số cận lâm sàng tương ứng)	Tăng tiểu cầu (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu) <sup>A</sup> , giảm tiểu cầu			
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>				
	Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch và dị ứng phù nề		Phản ứng phản vệ bao gồm shock phản vệ	
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>				
Chóng mặt, đau đầu	Xuất huyết não và nội sọ, ngất			
<b>Rối loạn mắt</b>				
Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)				
<b>Rối loạn tim</b>				
	Nhịp tim nhanh			
<b>Rối loạn mạch máu</b>				
Hạ huyết áp, tụt máu				
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>				
Chảy máu cam, ho ra máu				
<b>Rối loạn hệ tiêu hoá</b>				
Chảy máu nước, xuất huyết đường tiêu hoá (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau dạ dày và đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, táo bón <sup>A</sup> , tiêu chảy, nôn mửa <sup>A</sup>	Khô miệng			

LI  
PHÒNG  
DIỆ  
ẢNH  
HÍ M  
\*

<b>Rối loạn gan mật</b>				
Tăng men gan	Suy gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm trong máu <sup>A</sup> , tăng GGT <sup>A</sup>	Vàng da, tăng bilirubin liên hợp (có hoặc không có tăng ALT), ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan)		
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>				
Ngứa (bao gồm các trường hợp ngứa toàn thân ít gặp), phát ban, vết bầm máu, xuất huyết da và dưới da	Mề đay		Hội chứng Stevens-Johnson / nhiễm độc hoại tử biểu bì, hội chứng DRESS	
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>				
Đau ở đầu chi <sup>A</sup>	Xuất huyết	Xuất huyết cơ		Hội chứng chèn ép khoang thứ phát do xuất huyết
<b>Rối loạn thận và hệ tiết niệu</b>				
Xuất huyết đường niệu sinh dục (bao gồm tiểu ra máu và rong kinh <sup>B</sup> ), suy thận (bao gồm tăng creatinin máu, tăng urê máu)				Suy thận/suy thận cấp thứ phát do xuất huyết đủ để gây giảm tưới máu
<b>Rối loạn toàn thân và rối loạn tại vị trí dùng thuốc</b>				
Sốt <sup>A</sup> , phù ngoại vi, giảm sức mạnh và năng lượng toàn thân (bao gồm mệt mỏi và suy nhược)	Cảm giác không khỏe (bao gồm cả khó chịu)	Phù khu trú <sup>A</sup>		
<b>Xét nghiệm</b>				
	Tăng LDH <sup>A</sup> , tăng lipase <sup>A</sup> , tăng amylase <sup>A</sup>			

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng trong thủ thuật				
Xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật và xuất huyết vết thương), nhiễm trùng, tiết dịch vết thương <sup>A</sup>		Giả phình mạch máu <sup>C</sup>		

<sup>A</sup>: Quan sát thấy trong phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở người trưởng thành trải qua phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối.

<sup>B</sup>: Quan sát thấy trong điều trị và ngăn ngừa tái phát DVT, PE rất thường gặp ở phụ nữ < 55 tuổi

<sup>C</sup>: Ít gặp trong phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa ở bệnh nhân sau ACS (sau can thiệp mạch vành qua da)

\* Một cách tiếp cận chọn lọc được chỉ định trước để thu thập các tác dụng không mong muốn đã được áp dụng trong các nghiên cứu giai đoạn III được chọn. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn không tăng và không có tác dụng không mong muốn mới nào được xác định sau khi phân tích các nghiên cứu này.

#### Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Do cơ chế tác dụng được lý, việc sử dụng rivaroxaban có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết tiềm ẩn hoặc rõ ràng 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 nghiêm trọng (bao gồm cả kết quả tử vong) sẽ khác nhau tùy theo vị trí và mức độ xuất huyết và/hoặc thiếu máu. Trong các nghiên cứu lâm sàng, xuất huyết niêm mạc (tức là chảy máu cam, nước, tiểu hóa, tiết niệu sinh dục bao gồm xuất huyết âm đạo bất thường hoặc tăng kinh nguyệt) và thiếu máu thường gặp hơn khi điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị bằng VKA. Do đó, ngoài việc giám sát lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm haemoglobin/haematocrit có thể giúp phát hiện xuất huyết tiềm ẩn và định lượng mức độ liên quan lâm sàng của tình trạng xuất huyết, khi thích hợp. Nguy cơ xuất huyết có thể tăng lên ở một số nhóm bệnh nhân, ví dụ: những bệnh nhân bị tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được và/hoặc các điều trị đồng thời ảnh hưởng đến quá trình cầm máu. Chảy máu kinh nguyệt có thể nhiều hơn và/hoặc kéo dài. Các biến chứng xuất huyết có thể biểu hiện như suy nhược, xanh xao, chóng mặt, đau đầu hoặc sưng tấy không rõ nguyên nhân, khó thở và sốc không rõ nguyên nhân. Trong một số trường hợp do thiếu máu, các triệu chứng thiếu máu cơ tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được quan sát thấy.

Các biến chứng đã biết thứ phát do xuất huyết nghiêm trọng như hội chứng chèn ép khoang và suy thận do giảm tưới máu đã được báo cáo đối với rivaroxaban. Do đó, khả năng xuất huyết phải được xem xét khi đánh giá tình trạng ở bất kỳ bệnh nhân dùng thuốc chống đông nào.

#### Trẻ em

##### Điều trị và phòng ngừa tái phát VTE

Đánh giá tính an toàn ở trẻ em và thanh thiếu niên dựa trên dữ liệu an toàn từ hai nghiên cứu pha II và một nghiên cứu pha III nhãn mờ đối chứng có hoạt chất ở trẻ sơ sinh đến dưới 18 tuổi. Các phát hiện về tính an toàn nhìn chung tương tự giữa nhóm rivaroxaban và nhóm so sánh trong các nhóm tuổi khác nhau. Nhìn chung, dữ liệu an toàn ở 412 trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng rivaroxaban là tương tự như đã được ghi nhận ở người trưởng thành và nhất quán giữa các nhóm tuổi mặc dù đánh giá còn hạn chế do số lượng bệnh nhân nhỏ.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo nhiều hơn ở trẻ em so với người trưởng thành là 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%). Giống như người trưởng thành, rong kinh được quan sát thấy ở 6,6% (thường gặp) thanh thiếu niên nữ sau khi hành kinh. Tác dụng không mong muốn giảm tiểu cầu trong nghiên cứu hậu mãi ở người trưởng thành cũng thường gặp (4,6%) trong các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em. Các phản ứng có hại của thuốc ở bệnh nhi chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình.

### 11. Quá liều và cách xử trí:

Các trường hợp quá liều hiếm gặp lên tới 1960 mg đã được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận các biến chứng xuất huyết hoặc các tác dụng không mong muốn khác. Dữ liệu hiện có còn hạn chế ở trẻ em. Do khả năng hấp thu bị hạn chế, dự kiến sẽ có tác dụng trần mà không tăng thêm nồng độ tiếp xúc trung bình trong huyết tương ở liều trên mức điều trị từ 50 mg rivaroxaban trở lên, tuy nhiên không có dữ liệu mức liều điều trị ở trẻ em.

Một thuốc giải độc đặc hiệu (andexanet alfa) có tác dụng đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban có thể sử dụng cho người trưởng thành, nhưng chưa được thiết lập cho trẻ em.

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

#### Điều trị tình trạng xuất huyết

Nếu xảy ra biến chứng xuất huyết ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, nên hoãn lần dùng rivaroxaban tiếp theo hoặc nên ngừng điều trị khi thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 đến 13 giờ ở người trưởng thành. Thời gian bán thải ở trẻ em được ước tính bằng phương pháp mô hình hóa dược động học dân số (popPK) ngắn hơn. Việc điều trị nên được cá nhân hóa tùy theo mức độ nghiêm trọng và vị trí xuất huyết. Điều trị triệu chứng thích hợp có thể được sử dụng khi cần thiết, chẳng hạn như gây áp lực cơ học (ví dụ như chườm máu cam nặng), phẫu thuật cầm máu bằng các quy trình kiểm soát xuất huyết, thay thế dịch và hỗ trợ huyết động, các sản phẩm máu (hồng cầu đóng gói hoặc huyết tương tươi đông lạnh, tùy thuộc vào tình trạng thiếu máu hoặc rối loạn đông máu liên quan) hoặc tiểu cầu.

Nếu xuất huyết không thể được kiểm soát bằng các biện pháp trên, thì có thể xem xét sử dụng thuốc đảo ngược chất ức chế yếu tố Xa cụ thể (andexanet alfa), đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban, hoặc một chất gây đông máu cụ thể, chẳng hạn như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hoá cô đặc (APCC) hoặc yếu tố tái tổ hợp VIIa (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện tại có rất ít thực nghiệm lâm sàng về việc sử dụng các thuốc này ở người trưởng thành và trẻ em dùng rivaroxaban. Khuyến cáo cũng dựa trên dữ liệu cận lâm sàng hạn chế. Việc tái định lượng yếu tố VIIa tái tổ hợp sẽ được xem xét và điều chỉnh tùy thuộc vào việc cải thiện tình trạng xuất huyết. Tùy thuộc vào tình hình sẵn có tại địa phương, nên xem xét hội chẩn với chuyên gia đông máu trong trường hợp xuất huyết nghiêm trọng.

Protamin sulphat và vitamin K được cho là không ảnh hưởng đến hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban. Thực nghiệm về acid tranexamic còn hạn chế và không có thực nghiệm về acid aminocaproic và aprotinin ở người trưởng thành dùng rivaroxaban. Không có thực nghiệm về việc sử dụng các thuốc này ở trẻ em dùng rivaroxaban. Không có cơ sở khoa học nào về lợi ích cũng như thực nghiệm về việc sử dụng desmopressin cầm máu toàn thân ở những người dùng rivaroxaban. Do rivaroxaban gắn kết với protein huyết tương cao nên không thể thẩm tách được.

### 12. Đặc tính dược lực học:

**Nhóm dược lý:** Thuốc chống huyết khối, ức chế trực tiếp yếu tố Xa

**Mã ATC:** B01AF01

#### **Cơ chế tác dụng**

Rivaroxaban là một chất ức chế trực tiếp yếu tố Xa có tính chọn lọc cao với sinh khả dụng đường uống. Sự ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn con đường bên trong và bên ngoài của dòng thác đông máu, ức chế cả sự hình thành thrombin và sự phát triển của cục máu đông. Rivaroxaban đã được

chứng minh không ức chế thrombin (yếu tố II hoạt hóa) và không có tác dụng trên tiểu cầu.

#### Tác dụng dược lực học

Sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa phụ thuộc vào liều lượng đã được quan sát thấy ở người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc vào liều lượng với mối tương quan chặt chẽ với nồng độ trong huyết tương ( $r = 0,98$ ) nếu neoplastin được sử dụng cho xét nghiệm. Các thuốc thử khác sẽ cho ra kết quả khác nhau. Việc đọc PT sẽ được thực hiện trong vài giây, vì INR chỉ được hiệu chuẩn và xác nhận cho coumarin và không thể được sử dụng cho bất kỳ chất chống đông máu nào khác.

Ở những bệnh nhân được điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE bằng rivaroxaban, tỷ lệ phần trăm 5/95 đối với PT (Neoplastin) 2 - 4 giờ sau khi uống thuốc (tức là tại thời điểm tác dụng tối đa) của 15 mg rivaroxaban hai lần mỗi ngày dao động từ 17 đến 32 giây và 20 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày từ 15 đến 30 giây. Ở thời điểm thấp nhất (8 - 16 giờ sau khi uống thuốc), tỷ lệ phần trăm 5/95 đối với liều 15 mg hai lần mỗi ngày nằm trong khoảng từ 14 đến 24 giây và đối với liều 20 mg một lần mỗi ngày (18 - 30 giờ sau khi uống thuốc) từ 13 đến 20 giây.

Ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim dùng rivaroxaban để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống, tỷ lệ phần trăm 5/95 đối với PT (neoplastin) 1 - 4 giờ sau khi uống thuốc (tức là tại thời điểm tác dụng tối đa) ở bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày dao động từ 14 đến 40 giây và ở những bệnh nhân suy thận trung bình được điều trị với 15 mg một lần mỗi ngày từ 10 đến 50 giây. Ở thời điểm tối thiểu (16 - 36 giờ sau khi thuốc), tỷ lệ phần trăm 5/95 ở những bệnh nhân được điều trị với 20 mg một lần mỗi ngày nằm trong khoảng từ 12 đến 26 giây và ở những bệnh nhân suy thận trung bình được điều trị bằng 15 mg một lần mỗi ngày trong khoảng từ 12 đến 26 giây.

Trong một nghiên cứu được lý lâm sàng về sự đảo ngược dược lực học của rivaroxaban ở những đối tượng người trưởng thành khỏe mạnh ( $n=22$ ), tác dụng của liều đơn (50 IU/kg) của hai loại 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 quan sát được 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.

Thời gian thomboplastin một phần hoạt hóa (aPTT) và xét nghiệm Hep cũng được kéo dài phụ thuộc vào liều dùng; 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 quá trình điều trị bằng rivaroxaban thường quy trên lâm sàng. Tuy nhiên, nếu có chỉ định lâm sàng thì có thể đo nồng độ rivaroxaban bằng các xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa đã hiệu chuẩn.

#### Trẻ em

Xét nghiệm PT (thuốc thử neoplastin), aPTT và định lượng anti-Xa (với xét nghiệm định lượng đã hiệu chuẩn) cho thấy mối tương quan chặt chẽ với nồng độ trong huyết tương ở trẻ em. Mối tương quan giữa nồng độ anti-Xa với huyết tương là tuyến tính với độ dốc gần bằng 1. Có thể xảy ra sự khác biệt giữa các cá nhân với giá trị anti-Xa cao hơn hoặc thấp hơn so với nồng độ tương ứng trong huyết tương. Không cần theo dõi định kỳ các thông số đông máu trong quá trình điều trị lâm sàng với rivaroxaban. Tuy nhiên, nếu có chỉ định lâm sàng, nồng độ rivaroxaban có thể được đo bằng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa được hiệu chuẩn tính bằng mcg/L (xem bảng 13). Giới hạn định lượng dưới phải được xem xét khi xét nghiệm anti-Xa được sử dụng để định lượng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở trẻ em. Không có ngưỡng cho tính hiệu quả hoặc an toàn đã được thiết lập.

#### Hiệu quả và tính an toàn lâm sàng

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

Chương trình lâm sàng rivaroxaban được thiết kế để chứng minh hiệu quả của rivaroxaban trong phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim.

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

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

Rivaroxaban không thua kém warfarin về tiêu chí đánh giá tổng hợp chính là đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ngoài thần kinh trung ương. Trong nhóm điều trị theo phác đồ, đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch hệ thống xảy ra ở 188 bệnh nhân dùng rivaroxaban (1,71% mỗi năm) và 241 bệnh nhân dùng warfarin (2,16% mỗi năm) (HR 0,79; KTC 95%, 0,66 - 0,96; P<0,001 đối với tính không thua kém). Trong số tất cả các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên được phân tích theo ITT, các biến cố chính xảy ra ở 269 bệnh nhân dùng rivaroxaban (2,12% mỗi năm) và 306 đối với warfarin (2,42% mỗi năm) (HR 0,88; KTC 95%, 0,74 - 1,03; P<0,001 đối với tính không thua kém; P=0,117 đối với tính ưu việt). Các kết quả phụ cuối cùng được thử nghiệm theo thứ tự phân cấp trong phân tích ITT được trình bày trong Bảng 4.

Trong số những bệnh nhân trong nhóm warfarin, giá trị INR nằm trong phạm vi điều trị (2,0 đến 3,0), thời gian trung bình là 55% (trung vị, 58%; khoảng tứ phân vị, 43 đến 71). Tác dụng của rivaroxaban không khác nhau giữa các mức TTR trung tâm (Thời gian trong Phạm vi INR mục tiêu là 2,0 - 3,0) trong các nhóm tứ phân vị có kích thước bằng nhau (P=0,74 đối với tương tác). Trong nhóm tứ phân vị cao nhất theo trung tâm, Tỷ số nguy cơ (HR) của rivaroxaban so với warfarin là 0,74 (KTC 95%, 0,49 - 1,12).

Tỷ lệ mới mắc đối với tiêu chí an toàn chính (các biến cố xuất huyết nghiêm trọng và không nghiêm trọng liên quan đến 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 ROCKET AF pha 3**

Đối tượng nghiên cứu	Phân tích ITT về hiệu quả ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim		
Liều điều trị	Rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày (15 mg x 1 lần/ngày ở bệnh nhân suy thận trung bình) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Warfarin được điều chỉnh đến INR mục tiêu là 2,5 (phạm vi điều trị từ 2,0 đến 3,0) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	HR (KTC 95%) giá trị p, kiểm tra tính ưu việt
Đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ngoài thần kinh trung ương	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Đột quỵ, thuyên tắc mạch hệ thống ngoài thần kinh trung ương và tử vong do nguyên nhân mạch máu	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265

Đột quy, thuyên tắc mạch hệ thống ngoài 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 quy	253 (1.99)	281 (2.22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Thuyên tắc mạch hệ thống ngoài 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 tính an toàn của nghiên cứu ROCKET AF pha III**

Đối tượng nghiên cứu	Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim <sup>a)</sup>		
	Liều điều trị	Rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày (15 mg x 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 từ 2,0 đến 3,0) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)
Các biến cố xuất huyết nghiêm trọng và không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng	1,475 (14.91)	1.449 (14.52)	1,03 (0,96 - 1.11) 0,442
Biến cố xuất huyết nghiêm trọng	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Tử vong do xuất huyết*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Xuất huyết 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 từ 2 đơn vị hồng cầu lắng hoặc máu toàn phần trở lên*	183 (1.65)	149 (1.32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Các biến cố chảy máu không nghiêm trọng	1.185 (11.80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1.13) 0,345

VĂN P  
ĐẠI  
ẠI THÀ  
HỒ CH

liên quan đến lâm sàng			
Mọi nguyên nhân tử vong	208 (1.87) 250	205 (2.21) 0,85	0,85 (0,70 - 1.02) 0,073

a) Dân số an toàn, đang điều trị

\* Đáng kể trên danh nghĩa

Ngoài nghiên cứu ROCKET AF giai đoạn III, một nghiên cứu thuần tập nhãn mờ, tiền cứu, đơn nhánh, sau cấp phép, không can thiệp (XANTUS) với đánh giá kết quả trung tâm bao gồm biến cố thuyên tắc huyết khối và xuất huyết nghiêm trọng đã được tiến hành. 6.785 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim được phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ngoài thần kinh không trung ương (CNS) trong thực hành lâm sàng. Điểm CHADS2 và HAS-BLED trung bình đều là 2,0 trong XANTUS, so với điểm trung bình CHADS2 và HAS-BLED lần lượt là 3,5 và 2,8 trong ROCKET AF. Xuất huyết nghiêm trọng xảy ra ở 2,1 trên 100 bệnh nhân năm. Xuất huyết gây tử vong được báo cáo ở 0,2 trên 100 bệnh nhân-năm và xuất huyết nội sọ ở 0,4 trên 100 bệnh nhân-năm. Đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch hệ thống ngoài thần kinh trung ương được ghi nhận ở 0,8 trên 100 bệnh nhân-năm.

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

*Bệnh nhân đã trải qua sốc điện chuyển nhịp đồng bộ*

Một nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên, nhãn mờ, đa trung tâm, thăm dò với đánh giá điểm cuối mù (X-VERT) đã được tiến hành trên 1504 bệnh nhân (chưa từng dùng thuốc chống đông đường uống và đã được điều trị trước) với rung tâm nhĩ không do bệnh van tim được lên lịch sốc điện chuyển nhịp đồng bộ để so sánh rivaroxaban với liệu VKA được điều chỉnh (ngẫu nhiên 2:1) để phòng ngừa các biến cố tim mạch. Chiến lược hướng dẫn TEE (1 - 5 ngày trước điều trị) hoặc chuyển nhịp thông thường (ít nhất ba tuần trước điều trị) đã được sử dụng. Kết quả chính về hiệu quả (tất cả đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua, thuyên tắc mạch hệ thống ngoài thần kinh trung ương, nhồi máu cơ tim (MI) và tử vong do tim mạch) xảy ra ở 5 (0,5%) bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban (n = 978) và 5 bệnh nhân (1,0%) trong nhóm VKA (n=492; RR 0,50; KTC 95% 0,15-1,73; dân số ITT sửa đổi). Kết quả chính về tính an toàn (xuất huyết nghiêm trọng) xảy ra ở 6 bệnh nhân (0,6%) và 4 bệnh nhân (0,8%) trong nhóm rivaroxaban (n = 988) và VKA (n = 499), tương ứng (RR 0,76; KTC 95 % 0,21-2,67);dân số an toàn). Nghiên cứu thăm dò này cho thấy hiệu quả và độ an toàn có thể so sánh được giữa các nhóm điều trị bằng rivaroxaban và VKA trong tình huống sốc điện chuyển nhịp đồng bộ.

*Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim trải qua PCI có đặt stent*

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

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

Tiêu chí an toàn chính, các biến cố xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng, xảy ra ở 109 (15,7%), 117

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

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

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

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

Hơn 12.800 bệnh nhân đã được nghiên cứu trong bốn nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III ngẫu nhiên có đối chứng (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension và Einstein Choice) và ngoài ra, một phân tích tổng hợp được xác định trước về các nghiên cứu Einstein DVT và Einstein PE đã được tiến hành. Tổng thời gian điều trị kết hợp trong tất cả các nghiên cứu lên đến 21 tháng.

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

Trong 3 tuần đầu điều trị DVT cấp tính, rivaroxaban 15 mg được dùng 2 lần/ngày. Tiếp theo là rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày.

Trong Einstein PE, 4.832 bệnh nhân mắc PE cấp tính đã được nghiên cứu để điều trị PE và ngăn ngừa DVT và PE tái phát. Thời gian điều trị là 3, 6 hoặc 12 tháng tùy thuộc vào đánh giá lâm sàng của nghiên cứu viên.

Để điều trị khởi đầu PE cấp tính, rivaroxaban 15 mg được dùng 2 lần/ngày trong ba tuần. Tiếp theo là rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày.

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

Trong Einstein Extension, 1.197 bệnh nhân mắc DVT hoặc PE đã được nghiên cứu để ngăn ngừa DVT và PE tái phát. Thời gian điều trị kéo dài thêm 6 hoặc 12 tháng ở những bệnh nhân đã hoàn thành 6 đến 12 tháng điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tùy thuộc vào đánh giá lâm sàng của nghiên cứu viên. Rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày được so sánh với giả dược.

Einstein DVT, PE và Extension đã sử dụng các kết quả hiệu quả chính và phụ được xác định trước, tương tự nhau. Kết quả hiệu quả chính là VTE tái phát có triệu chứng được xác định là tổng hợp của DVT tái phát hoặc PE gây tử vong hoặc không gây tử vong. Kết quả hiệu quả phụ được xác định là tổng hợp của DVT tái phát, PE không gây tử vong và tử vong do mọi nguyên nhân.

Trong Einstein Choice, 3.396 bệnh nhân được xác nhận mắc DVT và/hoặc PE có triệu chứng đã hoàn thành 6-12 tháng điều trị chống đông máu đã được nghiên cứu để ngăn ngừa PE gây tử vong hoặc DVT hoặc PE tái phát có triệu chứng không gây tử vong. Bệnh nhân có chỉ định tiếp tục dùng thuốc chống đông theo liều điều trị đã bị loại khỏi nghiên cứu. Thời gian điều trị lên đến 12 tháng tùy thuộc vào việc phân ngẫu nhiên cho từng bệnh nhân (trung bình: 351 ngày). Rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày và rivaroxaban 10 mg x 1 lần/ngày được so sánh với 100 mg acid acetylsalicylic x 1 lần/ngày.

Kết quả hiệu quả chính là VTE tái phát có triệu chứng được xác định là tổng hợp của DVT tái phát hoặc PE gây tử vong hoặc không gây tử vong.

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

Tỷ lệ mới mắc đối với tiêu chí an toàn chính (các biến cố xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng có liên quan về mặt lâm sàng) cũng như tiêu chí an toàn phụ (các biến cố xuất huyết lớn) là tương tự nhau đối với cả hai nhóm điều trị.

**Bảng 6: Kết quả về hiệu quả và tính an toàn từ Einstein DVT giai đoạn III**

Đối tượng nghiên cứu	3.449 bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính có triệu chứng	
Liều dùng và thời gian điều trị	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N = 1.731	Enoxaparin <sup>b)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N = 1.718
VTE tái phát có triệu chứng*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
PE tái phát có triệu chứng	20 (1,2%)	18 (1,0%)
DVT tái phát có triệu chứng	14 (0,8%)	28 (1,6%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (0,1%)	0
PE gây tử vong/tử vong khi không thể loại trừ PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Biến cố xuất huyết nghiêm trọng	14 (0,8%)	20 (1,2%)

<sup>a)</sup> Rivaroxaban 15 mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần sau đó 20 mg x 1 lần/ngày

<sup>b)</sup> Enoxaparin ít nhất 5 ngày, cùng với VKA và sau đó là VKA.

\* $p < 0,0001$  không thua kém HR được chỉ định là 2,0; HR: 0,680 (0,443 – 1,042),  $p=0,076$  (vượt trội)

Trong nghiên cứu Einstein PE (Bảng 7) rivaroxaban đã được chứng minh là không thua kém enoxaparin/VKA về kết quả hiệu quả chính ( $p=0,0026$  (thử nghiệm về tính không thua kém); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Lợi ích ròng trên lâm sàng được xác định trước (kết quả hiệu quả chính cộng

với biến cố xuất huyết nghiêm trọng) đã được báo cáo với HR là 0,849 ((KTC 95%: 0,633 - 1,139), giá trị p danh nghĩa p= 0,275). Giá trị INR nằm trong phạm vi điều trị, trung bình là 63% thời gian trong thời gian điều trị trung bình là 215 ngày và 57%, 62% và 65% thời gian tương ứng với nhóm thời gian điều trị dự định 3, 6 và 12 tháng. Trong nhóm enoxaparin/VKA, không có mối liên quan rõ ràng giữa mức TTR trung bình (Thời gian trong Phạm vi INR mục tiêu là 2,0 - 3,0) ở các nhóm tam phân vị có kích thước bằng nhau và tỷ lệ VTE tái phát (p=0,082 đối với tương tác). Trong 3 nhóm cao nhất theo trung tâm, HR của rivaroxaban so với warfarin là 0,642 (KTC 95%: 0,277 - 1,484).

Tỷ lệ mới mắc đối với tiêu chí an toàn chính (các biến cố xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng) thấp hơn ở nhóm điều trị bằng rivaroxaban (10,3% (249/2412)) so với nhóm điều trị bằng enoxaparin/VKA (11,4% (274/2412) 2405)). Tỷ lệ của tiêu chí an toàn phụ (các biến cố xuất huyết nghiêm trọng) thấp hơn ở nhóm rivaroxaban (1,1% (26/2412)) so với nhóm enoxaparin/VKA (2,2% (52/2405)) với HR 0,493 (95% KTC: 0,308 - 0,789).

**Bảng 7: Kết quả về hiệu quả và tính an toàn từ nghiên cứu Einstein PE giai đoạn III**

Đối tượng nghiên cứu	4.832 bệnh nhân PE cấp tính có triệu chứng	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N = 2.419	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N = 2.413
VTE tái phát có triệu chứng*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
PE tái phát có triệu chứng	23 (1,0%)	20 (0,8%)
DVT tái phát có triệu chứng	18 (0,7%)	17 (0,7%)
PE và DVT có triệu chứng	0	2 (< 0,1%)
PE gây tử vong/tử vong khi không thể loại trừ PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Biến cố xuất huyết nghiêm trọng	26 (1,1%)	52 (2,2%)

<sup>a)</sup> Rivaroxaban 15 mg 2 lần/ngày trong 3 tuần sau đó 20 mg 1 lần/ngày

<sup>b)</sup> Enoxaparin ít nhất 5 ngày, cùng với VKA và sau đó là VKA.

\*p < 0,0026 không thua kém HR được chỉ định là 2,0; HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

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

**Bảng 8: Kết quả về hiệu quả và tính an toàn từ phân tích tổng hợp của các nghiên cứu Einstein DVT và PE giai đoạn III**

Đối tượng nghiên cứu	8.281 bệnh nhân DVT hoặc PE cấp tính có triệu chứng
----------------------	---

Liều dùng và thời gian điều trị	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N = 4.150	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N = 4.131
VTE tái phát có triệu chứng*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
PE tái phát có triệu chứng	43 (1,0%)	38 (0,9%)
DVT tái phát có triệu chứng	32 (0,8%)	45 (1,1%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
PE gây tử vong/tử vong khi không thể loại trừ PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Biến cố xuất huyết nghiêm trọng	40 (1,0%)	72 (1,7%)

<sup>a)</sup> Rivaroxaban 15 mg 2 lần/ngày trong 3 tuần sau đó 20 mg 1 lần/ngày

<sup>b)</sup> Enoxaparin ít nhất 5 ngày, cùng với VKA và sau đó là VKA.

\*p < 0,0001 không thua kém HR được chỉ định là 1,75; HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Lợi ích lâm sàng ròng được xác định trước (kết quả hiệu quả chính cộng với các biến cố xuất huyết nghiêm trọng) của phân tích gộp được báo cáo với HR là 0,771 ((KTC 95%: 0,614 – 0,967), giá trị p danh nghĩa: p = 0,0244).

Trong nghiên cứu Einstein Extension (Bảng 9) rivaroxaban vượt trội so với giả dược về kết quả hiệu quả chính và phụ. Đối với tiêu chí an toàn chính (các biến cố xuất huyết nghiêm trọng), tỷ lệ mới mắc cao hơn không đáng kể về mặt số lượng đối với bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày so với giả dược. Kết quả phụ về độ an toàn (các biến cố xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày cao hơn so với giả dược.

**Bảng 9: Kết quả về hiệu quả và tính an toàn từ nghiên cứu Einstein Extension giai đoạn III**

Đối tượng nghiên cứu	1.197 bệnh nhân tiếp tục điều trị và phòng ngừa tái phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch	
Liều dùng và thời gian điều trị	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N = 602	Giả dược 6 hoặc 12 tháng N = 594
VTE tái phát có triệu chứng*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
PE tái phát có triệu chứng	2	13

	(0,3%)	(2,2%)
DVT tái phát có triệu chứng	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE gây tử vong/tử vong khi không thể loại trừ PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Biến cố xuất huyết nghiêm trọng	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Xuất huyết không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng	32 (5,4%)	7 (1,2%)

<sup>a)</sup> Rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày

\* $p < 0,0001$  (vượt trội), HR: 0,185 (0,087 – 0,393)

Trong nghiên cứu Einstein Choice (Bảng 10) rivaroxaban 20 mg và 10 mg đều tốt hơn acid acetylsalicylic 100 mg về kết quả hiệu quả chính. Kết quả chính về tính an toàn (các biến cố xuất huyết nghiêm trọng) là tương tự đối với những bệnh nhân được điều trị bằng rivaroxaban 20 mg và 10 mg x 1 lần/ngày so với 100 mg acid acetylsalicylic.

**Bảng 10: Kết quả về hiệu quả và tính an toàn từ Einstein Choice giai đoạn III**

Đối tượng nghiên cứu	3.396 bệnh nhân tiếp tục phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch		
Liều điều trị	Rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày N = 1.107	Rivaroxaban 10 mg x 1 lần/ngày N = 1.127	ASA 100 mg x 1 lần/ngày N = 1.131
Thời gian điều trị trung bình [khoảng tứ phân vị]	349 [189 – 362] ngày	353 [190 – 362] ngày	350 [186 – 362] ngày
VTE tái phát có triệu chứng*	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
PE tái phát có triệu chứng	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
DVT tái phát có triệu chứng	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE gây tử vong/tử vong khi không thể loại trừ PE	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
VTE tái phát có triệu chứng, nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch hệ thống không thuộc hệ thần kinh trung ương	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Các biến cố xuất huyết nghiêm trọng	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)

Xuất huyết không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
VTE tái phát có triệu chứng hoặc xuất huyết nghiêm trọng (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 với ASA 100 mg 1 lần/ngày; HR=0,34 (0,20–0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (vượt trội) rivaroxaban 10 mg 1 lần/ngày với ASA 100 mg 1 lần/ngày; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg 1 lần/ngày với, ASA 100 mg 1 lần/ngày; HR=0,44 (0,27–0,71),  $p=0,0009$  (danh nghĩa)

++ Rivaroxaban 10 mg 1 lần/ngày với ASA 100 mg 1 lần/ngày; HR=0,32 (0,18–0,55),  $p < 0,0001$  (danh nghĩa)

Ngoài nghiên cứu EINSTEIN giai đoạn III, đã tiến hành một nghiên cứu thuần tập, tiến cứu, không can thiệp, nhãn mờ (XALIA) với đánh giá kết quả trung tâm bao gồm VTE tái phát, xuất huyết nặng và tử vong. 5.142 bệnh nhân mắc DVT cấp tính đã được ghi danh để điều tra tính an toàn lâu dài của rivaroxaban so với liệu pháp chống đông máu tiêu chuẩn trong thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ xuất huyết nặng, VTE tái phát và tử vong do mọi nguyên nhân đối với rivaroxaban lần lượt là 0,7%, 1,4% và 0,5%. Có sự khác biệt về đặc điểm cơ bản của bệnh nhân bao gồm tuổi, ung thư và suy thận. Một phân tích phân tầng theo điểm xu hướng được chỉ định trước đã được sử dụng để điều chỉnh các khác biệt cơ bản do được nhưng có thể còn nhầm lẫn, mặc dù vậy, vẫn ảnh hưởng đến kết quả. HR hiệu chỉnh so sánh rivaroxaban và tiêu chuẩn chăm sóc đối với xuất huyết nghiêm trọng, VTE tái phát và tử vong do mọi nguyên nhân lần lượt là 0,77 (KTC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (KTC 95% 0,54 - 1,54) và 0,51 (KTC 95% 0,24 - 1,07).

Những kết quả này trong thử nghiệm lâm sàng phù hợp với hồ sơ an toàn đã được thiết lập trong chỉ định.

#### Trẻ em

##### Điều trị và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ em

Tổng cộng có 727 trẻ em bị VTE cấp đã được xác định, trong đó 528 trẻ được điều trị bằng rivaroxaban, đã được nghiên cứu trong 6 nghiên cứu nhi khoa đa trung tâm, nhãn mờ. Liệu pháp điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể ở bệnh nhân từ sơ sinh đến dưới 18 tuổi dẫn đến phơi nhiễm rivaroxaban tương tự như quan sát thấy ở bệnh nhân trưởng thành mắc DVT được điều trị bằng rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày như đã xác nhận trong nghiên cứu pha III.

Nghiên cứu EINSTEIN Junior giai đoạn III là một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm, nhãn mờ, ngẫu nhiên, có đối chứng với hoạt chất ở 500 bệnh nhi (từ sơ sinh đến < 18 tuổi) bị VTE cấp đã được xác nhận. Có 276 trẻ từ 12 đến < 18 tuổi, 101 trẻ từ 6 đến < 12 tuổi, 69 trẻ từ 2 đến < 6 tuổi và 54 trẻ < 2 tuổi.

VTE chỉ số được phân loại là VTE liên quan đến ống thông tĩnh mạch trung tâm (CVC-VTE; 90/335 bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban, 37/165 bệnh nhân trong nhóm so sánh), huyết khối tĩnh mạch não và xoang (CVST; 74/335 bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban, 43/165 bệnh nhân trong nhóm so sánh), và tất cả những người khác bao gồm DVT và PE (không phải CVC-VTE; 171/335 bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban, 85/165 bệnh nhân trong nhóm so sánh). Biểu hiện phổ biến nhất của huyết khối chỉ số ở trẻ em từ 12 đến < 18 tuổi là không CVC-VTE ở 211 trẻ (76,4%); ở trẻ em từ 6 đến < 12 tuổi và từ 2 đến < 6 tuổi mắc CVST lần lượt là 48 (47,5%) và 35 (50,7%); và ở

trẻ < 2 tuổi là CVC-VTE ở 37 (68,5%).

Không có trẻ < 6 tháng bị CVST trong nhóm rivaroxaban. 22 bệnh nhân CVST bị nhiễm trùng thần kinh trung ương (13 bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban và 9 bệnh nhân trong nhóm so sánh).

VTE được kích hoạt bởi các yếu tố nguy cơ dai dẳng, thoáng qua hoặc cả dai dẳng và thoáng qua ở 438 (87,6%) trẻ em.

Bệnh nhân được điều trị ban đầu với liệu điều trị UFH, LMWH, hoặc fondaparinux trong ít nhất 5 ngày, và được chia ngẫu nhiên 2:1 để nhận liệu rivaroxaban điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể hoặc nhóm so sánh (heparin, VKA) trong giai đoạn điều trị chính của nghiên cứu trong 3 tháng (1 tháng cho trẻ em < 2 tuổi mắc CVC-VTE). Khi kết thúc giai đoạn điều trị nghiên cứu chính, xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh lúc ban đầu được lặp lại nếu khả thi về mặt lâm sàng. Việc điều trị nghiên cứu có thể được dừng lại vào thời điểm này, hoặc theo quyết định của Điều tra viên, tiếp tục trong tổng cộng tối đa 12 tháng (đối với trẻ em < 2 tuổi bị CVC-VTE tối đa 3 tháng).

Kết quả chính về hiệu quả là VTE tái phát có triệu chứng. Kết quả an toàn chính là tổng hợp của xuất huyết nghiêm trọng và xuất huyết không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng (CRNMB). Tất cả các kết quả về tính hiệu quả và an toàn được đánh giá tập trung bởi một ủy ban độc lập được làm mù để phân bổ điều trị. Các kết quả về hiệu quả và độ an toàn được thể hiện trong Bảng 11 và 12 dưới đây.

VTE tái phát xảy ra ở 4 trên 335 bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban và ở 5 trên 165 bệnh nhân trong nhóm so sánh. Tổ hợp xuất huyết nghiêm trọng và CRNMB được báo cáo ở 10 trong số 329 bệnh nhân (3%) được 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 (VTE tái phát có triệu chứng cộng với biến cố xuất huyết nghiêm trọng) đã được báo cáo ở 4 trên 335 bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban và ở 7 trên 165 bệnh nhân trong nhóm so sánh. Bình thường hóa gánh nặng huyết khối trên hình ảnh lặp lại xảy ra ở 128 trong số 335 bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban và ở 43 trong số 165 bệnh nhân trong nhóm so sánh. Những phát hiện này nói chung là tương tự giữa các nhóm tuổi. Có 119 (36,2%) trẻ bị xuất huyết do điều trị ở nhóm rivaroxaban và 45 (27,8%) trẻ ở nhóm so sánh.

**Bảng 11: Kết quả về hiệu quả khi kết thúc giai đoạn điều trị chính**

Biến cố	Rivaroxaban N=335*	Thuốc so sánh N=165*
Tái phát VTE (kết quả về hiệu quả chính)	4 (1,2%, KTC 95% 0,4% - 3,0%)	5 (3,0%, KTC 95% 1,2% - 6,6%)
Tổng hợp: VTE tái phát có triệu chứng + tình trạng xấu đi không có triệu chứng trên hình ảnh lặp lại	5 (1,5%, KTC 95% 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%, KTC 95% 1,6% - 7,6%)
Tổng hợp: VTE tái phát có triệu chứng + tình trạng xấu đi không có triệu chứng + không thay đổi khi chụp lại	21 (6,3%, KTC 95% 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, KTC 95% 7,3% - 17,4%)
Bình thường hoá trên hình ảnh lặp lại	128 (38,2%, KTC 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, KTC 95% 19,8% - 33,0%)

ẤN PI  
ĐẠI D  
I THÂN  
Ồ CHỈ

Tổng hợp: VTE tái phát có triệu chứng + xuất huyết nghiêm trọng (lợi ích ròng trên lâm sàng)	4 (1.2%, KTC 95% 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, KTC 95% 2,0% - 8,4%)
Thuyên tắc phổi gây tử vong hoặc không gây tử vong	1 (0,3%, KTC 95% 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, KTC 95% 0,0% - 3,1%)
*FAS = bộ phân tích đầy đủ, tất cả trẻ được chọn ngẫu nhiên		

**Bảng 12 Kết quả về tính an toàn khi kết thúc giai đoạn điều trị chính**

	<b>Rivaroxaban N=329*</b>	<b>Thuốc đối chứng N=162*</b>
Tổng hợp: Xuất huyết nghiêm trọng + CRNMB (kết quả an toàn chính)	10 (3,0%, KTC 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, KTC 95% 0,5% - 5,3%)
Xuất huyết nghiêm trọng	0 (0,0%, KTC 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, KTC 95% 0,2% - 4,3%)
Bất kỳ điều trị xuất huyết khẩn cấp	119 (36,2%)	45 (27,8%)
*SAF = bộ phân tích an toàn, tất cả trẻ em được chọn ngẫu nhiên và nhận ít nhất 1 liều thuốc nghiên cứu		

Hồ sơ hiệu quả và an toàn của rivaroxaban phần lớn tương tự giữa nhóm trẻ em VTE và nhóm người lớn DVT/PE, tuy nhiên, tỷ lệ đối tượng bị xuất huyết ở nhóm trẻ em VTE cao hơn so với nhóm người lớn DVT/PE.

**Bệnh nhân có nguy cơ cao mắc hội chứng kháng phospholipid bổ ba dương tính**

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở được tiến hành bởi nghiên cứu viên khi làm mù điểm kết thúc, đã so sánh rivaroxaban với warfarin ở những bệnh nhân có tiền sử huyết khối, được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid và có nguy cơ cao mắc các biến cố thuyên tắc huyết khối (dương tính với cả 3 xét nghiệm kháng phospholipid: thuốc kháng đông lupus, kháng thể anticardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein D). Thử nghiệm đã kết thúc sớm do ghi nhận quá nhiều biến cố xảy ra ở 120 bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban. Thời gian theo dõi trung bình là 569 ngày. Chọn ngẫu nhiên 59 bệnh nhân dùng rivaroxaban 20 mg (15 mg cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) <50 mL/phút) và 61 bệnh nhân dùng warfarin (INR 2,0-3,0). Biến cố thuyên tắc huyết khối xảy ra ở 12% bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên bằng rivaroxaban (4 cơn đột quỵ thiếu máu cục bộ và 3 cơn nhồi máu cơ tim). Không có biến cố nào được báo cáo ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng warfarin. Xuất huyết nặng xảy ra ở 4 bệnh nhân (7%) trong nhóm rivaroxaban và 2 bệnh nhân (3%) trong nhóm warfarin.

**Trẻ em**

Cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu đã miễn trừ nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu với rivaroxaban ở tất cả các nhóm bệnh nhi trong việc ngăn ngừa các biến cố thuyên tắc huyết khối.

**13. Đặc tính dược động học:**

**Hấp thu**

Các thông tin sau được dựa trên dữ liệu được ghi nhận ở người trưởng thành.

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

Rivaroxaban được hấp thu 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 đói/no. Uống cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến AUC hoặc Cmax của rivaroxaban ở liều 2,5 mg và 10 mg.

Do mức độ hấp thu giảm, sinh khả dụng đường uống của viên nén 20 mg được xác định là 66% khi đói. Khi uống viên nén rivaroxaban 20 mg cùng với thức ăn, AUC trung bình đã được ghi nhận tăng 39% khi so sánh với uống viên nén lúc đói, cho thấy sự hấp thu gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống cao. Rivaroxaban 15 mg và 20 mg nên dùng cùng với thức ăn.

Dược động học của rivaroxaban gần như tuyến tính cho đến liều 15 mg x 1 lần/ngày ngày khi đói. Trong điều kiện dùng chung với thức ăn, tỷ lệ liều dùng viên nén rivaroxaban 10 mg, 15 mg và 20 mg đã được chứng minh. Ở liều cao hơn, rivaroxaban thể hiện sự hấp thu hạn chế khi hòa tan, giảm sinh khả dụng và giảm tốc độ hấp thu khi tăng liều.

Sự thay đổi về dược động học của rivaroxaban là vừa phải với mức độ thay đổi giữa các cá thể (CV%) nằm trong khoảng từ 30% đến 40%.

Sự hấp thu của rivaroxaban phụ thuộc vào vị trí giải phóng của thuốc trong đường tiêu hóa. AUC và Cmax giảm 29% và 56% so với dạng viên nén đã được báo cáo khi rivaroxaban dạng hạt được giải phóng ở đoạn gần ruột non. Phơi nhiễm còn giảm hơn nữa khi rivaroxaban được giải phóng ở đoạn xa ruột non, hoặc từ đại tràng đi lên. Do đó, nên tránh sử dụng rivaroxaban ở xa dạ dày vì điều này có thể dẫn đến giảm hấp thu và phơi nhiễm rivaroxaban liên quan.

Sinh khả dụng (AUC và Cmax) có thể so sánh với rivaroxaban 15 mg dùng đường uống dưới dạng viên nén nghiền trộn trong táo xay nhuyễn, hoặc pha loãng với nước và dùng qua ống thông dạ dày, đây là bữa ăn lỏng, so với uống nguyên viên. Với hồ sơ dược động học tỷ lệ với liều lượng, có thể dự đoán được của rivaroxaban, kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho các liều rivaroxaban thấp hơn.

#### *Trẻ em*

Trẻ em được uống rivaroxaban dạng viên nén hoặc hỗn dịch uống trong hoặc gần bữa ăn hoặc sau khi ăn và với một lượng chất lỏng điển hình để đảm bảo liều lượng đáng tin cậy ở trẻ em. Giống như ở người lớn, rivaroxaban được hấp thu dễ dàng sau khi uống dưới dạng viên nén hoặc cốt 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 viên nén và cốt trong công thức hỗn dịch uống. Không có dữ liệu dược động học sau khi tiêm tĩnh mạch cho trẻ em nên chưa biết sinh khả dụng tuyệt đối của rivaroxaban ở trẻ em. Sinh khả dụng tương đối giảm khi tăng liều (tính bằng mg/kg thể trọng), cho thấy các hạn chế hấp thu đối với liều cao hơn, ngay cả khi dùng cùng với thức ăn.

Nên uống viên nén rivaroxaban 15 mg khi ăn hoặc cùng với thức ăn.

#### Phân bố

Liên kết với protein huyết tương ở người trưởng thành cao khoảng 92% đến 95%, với albumin huyết thanh là thành phần liên kết chính. Thể tích phân bố vừa phải với  $V_{ss}$  khoảng 50 lít.

#### *Trẻ em*

Không có dữ liệu về sự gắn kết đặc hiệu với protein huyết tương của rivaroxaban ở trẻ em. Không có dữ liệu dược động học sau khi tiêm tĩnh mạch rivaroxaban 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 uống rivaroxaban phụ thuộc vào trọng lượng cơ thể và có thể được mô tả bằng chức năng sinh khối, với mức trung bình là 113 L đối với đối tượng có trọng lượng cơ thể là 82,8kg.

#### Chuyển hoá và thải trừ



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

Rivaroxaban được chuyển hóa qua các cơ chế không phụ thuộc vào CYP3A4, CYP2J2 và CYP. Quá trình oxy hóa của gốc morpholinon và thủy phân các liên kết amid là các vị trí chính của quá trình chuyển hóa. 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).

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

#### *Trẻ em*

Không có dữ liệu về chuyển hoá cụ thể cho trẻ em. Không có dữ liệu dược động học sau khi tiêm tĩnh mạch rivaroxaban cho trẻ em. CL ước tính thông qua mô hình dược động học dân số ở trẻ em (độ tuổi từ 0 đến < 18 tuổi) sau khi uống rivaroxaban phụ thuộc vào trọng lượng cơ thể và có thể được mô tả bằng chức năng sinh khối, với mức trung bình là 8 L/h đối với đối tượng có trọng lượng cơ thể là 82,8kg. Các giá trị trung bình hình học đối với thời gian bán thải (T<sub>1/2</sub>) được ước tính thông qua mô hình dược động học dân số giảm khi tuổi giảm dần và nằm trong khoảng từ 4,2 giờ ở thanh thiếu niên đến khoảng 3 giờ ở trẻ em từ 2-12 tuổi xuống còn 1,9 và 1,6 giờ ở trẻ em trong độ tuổi tương ứng là 0,5-< 2 năm và dưới 0,5 năm.

#### Đối tượng đặc biệt

##### *Giới tính*

Không có sự khác biệt liên quan 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 liên quan về việc sử dụng rivaroxaban giữa trẻ em nam và nữ.

##### *Người cao tuổi*

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

##### *Cân nặng*

Ở người trưởng thành, cân nặng quá mức (< 50 kg hoặc > 120 kg) chỉ có ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (dưới 25%). Không cần hiệu chỉnh liều.

Ở trẻ em, liều rivaroxaban dựa trên cân nặng. Một phân tích thăm dò không cho thấy ảnh hưởng của thiếu cân hoặc béo phì đối với việc sử dụng rivaroxaban ở trẻ em.

##### *Sự khác biệt về chủng tộc*

Ở người trưởng thành, không có sự khác biệt giữa các chủng tộc liên quan về mật lâm sàng giữa các bệnh nhân da trắng, người Mỹ gốc Phi, gốc Tây Ban Nha, Nhật Bản hoặc Trung Quốc về mặt dược động học và dược lực học của rivaroxaban.

Một phân tích thăm dò không cho thấy sự khác biệt có liên quan giữa các chủng tộc đối với việc sử dụng rivaroxaban giữa trẻ em Nhật Bản, Trung Quốc hoặc trẻ em châu Á bên ngoài Nhật Bản và Trung Quốc so với tổng số trẻ em tương ứng.

##### *Suy gan*

Bệnh nhân trưởng thành bị xơ gan và suy gan nhẹ (được phân loại là Child Pugh A) chỉ biểu hiện

những thay đổi nhỏ về dược động học của rivaroxaban (trung bình tăng 1,2 lần AUC của rivaroxaban), gần như tương đương với nhóm đối chứng khỏe mạnh phù hợp của họ. Ở những bệnh nhân xơ gan bị suy gan trung bình (được phân loại là Child Pugh B), AUC của rivaroxaban mean tăng đáng kể 2,3 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh. AUC không liên kết đã tăng 2,6 lần. Những bệnh nhân này cũng bị giảm thải trừ rivaroxaban qua thận, tương tự như bệnh nhân suy thận mức độ trung bình. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng.

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

Chống chỉ định dùng rivaroxaban ở những bệnh nhân mắc bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và có nguy cơ xuất huyết liên quan đến lâm sàng, bao gồm bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C.

Hiện chưa có dữ liệu lâm sàng ở trẻ em bị suy gan.

#### *Suy thận*

Ở người trưởng thành, có sự gia tăng nồng độ rivaroxaban tương quan với việc giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua phép đo độ thanh thải creatinin. Ở những người bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 mL/phút), trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 mL/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 mL/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (AUC) tăng lần lượt là 1,4, 1,5 và 1,6 lần. Sự gia tăng tương ứng về tác dụng dược lực rõ rệt hơn. Ở những người bị suy thận nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế tổng thể hoạt động của yếu tố Xa tăng theo hệ số lần lượt là 1,5, 1,9 và 2,0 so với những người tình nguyện khỏe mạnh; kéo dài PT cũng tăng tương tự theo hệ số lần lượt 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 rivaroxaban gắn kết với protein huyết tương cao nên không thể thẩm tách được.

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

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

#### Dữ liệu dược động học ở bệnh nhân

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban để điều trị DVT cấp tính 20 mg x 1 lần/ngày, nồng độ trung bình hình học (khoảng dự đoán 90%) 2 - 4 giờ và khoảng 24 giờ sau khi dùng thuốc (đại diện gần đúng cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng thời gian dùng thuốc) tương ứng là 215 (22 - 535) và 32 (6 - 239) mcg/L.

Ở bệnh nhi bị VTE cấp tính dùng rivaroxaban điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể dẫn đến phơi nhiễm tương tự như ở bệnh nhân trưởng thành mắc DVT dùng liều 20 mg x 1 lần/ngày, nồng độ trung bình hình học (khoảng 90%) tại các khoảng thời gian lấy mẫu đại diện gần đúng cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng liều được tóm tắt trong Bảng 13

**Bảng 13: Thống kê tóm tắt (trung bình hình học (khoảng 90%)) nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở trạng thái ổn định (mcg/L) theo chế độ dùng thuốc và tuổi**

Khoảng thời gian							
1 lần/ngày	N	12 - < 18 tuổi	N	6 - < 12 tuổi			



2,5-4 giờ sau	171	241,5 (105 - 484)	24	229,7 (91,5 - 777)				
20-24 giờ sau	151	20,6 (5,69 - 66,5)	24	15,9 (3,42 - 45,5)				
<b>2 lần/ngày</b>	<b>N</b>	<b>6 - &lt; 12 tuổi</b>	<b>N</b>	<b>2 - &lt; 6 tuổi</b>	<b>N</b>	<b>0,5- &lt; 2 tuổi</b>		
2,5-4 giờ sau	36	145,4 (46,0 - 343)	38	171,8 (70,7 - 438)	2	n.c.		
20-24 giờ sau	33	26,0 (7,99 - 94,9)	37	22,2 (0,25 - 127)	3	10,7 (n.c. - n.c.)		
<b>3 lần/ngày</b>	<b>N</b>	<b>2 - &lt; 6 tuổi</b>	<b>N</b>	<b>Sơ sinh- &lt; 2 tuổi</b>	<b>N</b>	<b>0,5- &lt; 2 tuổi</b>	<b>N</b>	<b>Sơ sinh- &lt; 0,5 tuổi</b>
0,5-3 giờ sau	5	164,7	25	111,2	13	114,3	12	108,0

n.c.=không tính được

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 tương quan dược động học/dược lực học

Mối tương quan dược động học/dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ rivaroxaban trong huyết tương và một số tiêu chí đánh giá dược lực học (ức chế yếu tố Xa, PT, aPTT, Heptest) đã được đánh giá sau khi dùng nhiều liều (5 - 30 mg x 2 lần/ngày). Mối liên quan giữa nồng độ rivaroxaban và hoạt tính của yếu tố Xa được mô tả tốt nhất bằng mô hình Emax. Đối với PT, mô hình 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 cơ bản là khoảng 13 giây và độ dốc là khoảng 3 đến 4 giây/(100 mcg/L). Kết quả phân tích PK/PD trong Giai đoạn II và III phù hợp với dữ liệu được thiết lập ở những đối tượng khỏe mạnh.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập trong chỉ định phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống cho trẻ em và thanh thiếu niên đến 18 tuổi bị rung nhĩ không do bệnh van tim.

**14. Quy cách đóng gói:**

- Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ: nhôm-nhôm
- Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ: nhôm-PVC/PVDC
- Hộp 1 chai x 30 viên, chai: HDPE.

**15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

- **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản dưới 30°C
- **Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Hạn dùng sau khi mở nắp chai:** 30 ngày
- **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** EP

**16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:**

**RV LIFESCIENCES LIMITED**

Plot No. H-19, M.I.D.C., Waluj, Chhatrapati Sambhajnagar 431133 Maharashtra State, Ấn Độ