

Rx

## BLOKHEART 15

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.



**Thành phần công thức thuốc:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

**Thành phần được chất:** Rivaroxaban.....15,0 mg.

**Thành phần tá dược:** Lactose monohydrat, hydroxypropyl methyl cellulose 6cps, cellulose vi tinh thể 101, natri lauryl sulfat, natri croscarmellose, magnesi stearat, PEG 6000, titan dioxyd, sắt oxyd đỏ vừa đủ 1 viên.

**Dạng bào chế:** Viên nén bao phim hình tròn, màu hồng, khum, hai mặt trơn.

### Chỉ định

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

Thuốc được chỉ định điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE), dự phòng DVT và PE tái phát.

### Cách dùng, liều dùng

#### \* Cách dùng

Dùng đường uống, thuốc nên được uống cùng với thức ăn (xem phần Đặc tính dược động học).

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

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

#### \* Liều dùng

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

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

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

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

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

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

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

Thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) nên được xem xét ở những bệnh nhân bị DVT và PE có nguyên nhân bởi các yếu tố nguy cơ lớn thoáng qua (ví dụ: đại phẫu hoặc chấn thương nặng gần đây). Thời gian điều trị dài hơn nên được xem xét ở những bệnh nhân bị DVT hoặc PE có nguyên nhân không liên quan đến các yếu tố nguy cơ lớn thoáng qua, DVT hoặc PE không rõ nguyên nhân, hoặc có tiền sử DVT hoặc PE tái phát.

Khi dự phòng kéo dài DVT và PE tái phát được chỉ định (sau khi hoàn thành ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE), liều khuyến cáo là 10 mg mỗi ngày một lần. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao tái phát DVT hoặc PE, chẳng hạn như những người có nhiều bệnh mắc kèm phức tạp hoặc những người đang được điều trị với rivaroxaban 10 mg mỗi ngày một lần mà vẫn tái phát DVT hoặc PE, nên cân nhắc sử dụng liều rivaroxaban 20 mg mỗi ngày một lần.

Thời gian điều trị và việc lựa chọn liều nên được đánh giá cẩn thận về lợi ích điều trị so với nguy cơ xuất huyết tùy từng cá nhân (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

|                                         | Khoảng thời gian                                      | Chế độ liều                    | Tổng liều hàng ngày |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Điều trị và dự phòng DVT và PE tái phát | Ngày 1 – 21                                           | 15 mg hai lần mỗi ngày         | 30 mg               |
|                                         | Kể từ ngày 22                                         | 20 mg một lần mỗi ngày         | 20 mg               |
| Dự phòng DVT và PE tái phát             | Sau khi hoàn thành ít nhất 6 tháng điều trị DVT và PE | 10 hoặc 20 mg một lần mỗi ngày | 10 hoặc 20 mg       |

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

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

#### Chuyển từ kháng vitamin K (VKA) sang rivaroxaban

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

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

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

#### Chuyển từ rivaroxaban sang các thuốc kháng vitamin K

Có khả năng chống đông không đầy đủ trong thời gian chuyển tiếp từ rivaroxaban sang VKA. Cần đảm bảo chống đông đầy đủ liên tục trong bất kỳ thời gian chuyển tiếp sang một thuốc chống đông thay thế khác. Cần lưu ý rằng rivaroxaban có thể góp phần làm tăng chỉ số INR.

Ở bệnh nhân chuyển từ rivaroxaban sang VKA, nên sử dụng đồng thời rivaroxaban và VKA cho tới khi chỉ số INR  $\geq 2,0$ .

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

#### Chuyển từ các thuốc chống đông đường tiêm sang rivaroxaban

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

#### Chuyển từ rivaroxaban sang các thuốc chống đông đường tiêm

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

#### ***Dân số đặc biệt***

##### Suy thận

Dữ liệu lâm sàng hạn chế trên những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban huyết tương tăng đáng kể. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng rivaroxaban cho những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng thuốc trên những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $< 15$  ml/phút (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

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

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

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

Khi liều khuyến cáo là 10 mg mỗi ngày một lần, không cần phải chỉnh liều từ liều khuyến cáo.

Không cần điều chỉnh liều nếu rivaroxaban được dùng ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50-80 ml/phút) (xem phần Đặc tính dược động học).

#### Suy gan

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

#### Người già

Không cần chỉnh liều (xem phần Đặc tính dược động học).

#### Cân nặng cơ thể

Không cần chỉnh liều (xem phần Đặc tính dược động học).

#### Giới

Không cần chỉnh liều (xem phần Đặc tính dược động học).

#### Trẻ em

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

#### Bệnh nhân cần chuyển nhịp

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

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

Nên tìm hiểu xem bệnh nhân có sử dụng rivaroxaban như trong đơn thuốc trước khi chuyển

nhịp hay không cho tất cả các bệnh nhân. Việc quyết định khởi đầu và liệu trình điều trị nên được dựa vào các hướng dẫn điều trị kháng đông ở bệnh nhân chuyển nhịp.

**SPAF: Những bệnh nhân đã được PCI (can thiệp mạch vành qua da) có đặt stent**

Các bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim, những người được thực hiện PCI có đặt stent nên được dùng liều đã giảm 15 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày (hoặc 10 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày cho những bệnh nhân suy thận trung bình [ $\text{CrCl}$ :  $<50\text{-}30$  ml/phút]) bổ sung vào phác đồ có chất ức chế P2Y<sub>12</sub>. Phác đồ điều trị này được khuyến cáo trong tối đa là 12 tháng sau khi thực hiện PCI có đặt stent (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược động học). Sau khi hoàn thành liệu pháp chống tập kết tiểu cầu, nên tăng liều rivaroxaban lên liều chuẩn cho những bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim.

**Chống chỉ định**

- Bệnh nhân mẫn cảm với rivaroxaban hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang xuất huyết liên quan đến lâm sàng (như xuất huyết nội sọ, xuất huyết tiêu hóa).
- Bệnh nhân đang được điều trị với các thuốc chống đông khác (ví dụ heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin,...) các dẫn xuất heparin (fondaparinux,...), các thuốc chống đông dạng uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban,...) ngoại trừ các trường hợp cụ thể trong giai đoạn chuyển từ một thuốc chống đông này sang một thuốc chống đông khác (xem phần Liều dùng, cách dùng) hoặc khi UFH được cho ở liều cần thiết để duy trì việc mở ống thông động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).
- Bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có liên quan về mặt lâm sàng kể cả những bệnh nhân xơ gan với xếp loại Child Pugh B và C.
- Phụ nữ có thai và trong thời gian nuôi con bằng sữa mẹ (xem phần Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú).

**Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

**\* Nguy cơ xuất huyết**

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

Trong các nghiên cứu lâm sàng, những xuất huyết niêm mạc (như chảy máu cam, lợi, tiêu hóa, niệu sinh dục bao gồm bất thường âm đạo và tăng chảy máu kinh) và thiếu máu thường được thấy nhiều hơn trong thời gian điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Vì vậy,

ngoài theo dõi lâm sàng đầy đủ, thì các test xét nghiệm hemoglobin/hematocrit có thể có giá trị phát hiện xuất huyết bị che lấp và định lượng mức độ ảnh hưởng trên lâm sàng khi xuất huyết rõ ràng, khi được xem là thích đáng.

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

Bất cứ sự sụt giảm hemoglobin hoặc huyết áp không giải thích được phải tìm kiếm vị trí xuất huyết. Mặc dù điều trị với rivaroxaban không cần phải theo dõi thường quy sự phơi nhiễm thuốc, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo lường với xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa được chuẩn định có thể có ích trong các trường hợp ngoại lệ mà sự am hiểu về phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp cho những quyết định về lâm sàng, ví dụ, quá liều và phẫu thuật cấp cứu (xem phần Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học).

#### **\* Các yếu tố xuất huyết khác**

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

- Rối loạn đông máu bẩm sinh hoặc mắc phải
- Tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được
- Bệnh loét đường tiêu hóa đang tiến triển
- Bệnh lý vồng mạc do mạch máu
- Giãn phế quản hoặc tiền sử chảy máu phổi

Xuất huyết trong quá trình điều trị chống huyết khối có thể là biểu hiện của ung thư ác tính tiềm ẩn chưa được biết rõ, đặc biệt là ở đường tiêu hóa hoặc sinh dục. Bệnh nhân mắc ung thư ác tính có thể đồng thời có nguy cơ xuất huyết và huyết khối cao hơn. Cần cân nhắc lợi ích của việc điều trị chống huyết khối so với nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân ung thư dựa vào vị trí khối u, liệu pháp điều trị ung thư mà bệnh nhân đang sử dụng và giai đoạn bệnh.

Cần theo dõi bệnh nhân nếu bệnh nhân đang dùng đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu - đông máu như các thuốc chống viêm không phải steroid (NSAID), thuốc ức chế tập kết tiểu cầu, các thuốc chống huyết khối khác hoặc các chất ức chế tái thu hồi serotonin chọn lọc (SSRI), chất ức chế tái thu hồi norepinephrine serotonin (SNRI) (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Xem xét điều trị dự phòng xuất huyết trên bệnh nhân có nguy cơ loét đường tiêu hóa (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Phải tìm vị trí xuất huyết khi hemoglobin hoặc huyết áp giảm không giải thích được.

#### **Phẫu thuật và can thiệp**

Khi cần tiến hành các thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên ngừng điều trị bằng rivaroxaban tối thiểu 24 giờ trước khi thực hiện can thiệp nếu có thể và dựa trên sự đánh giá lâm sàng của bác sĩ.

Nếu không thể trì hoãn việc thực hiện thủ thuật, thì nên đánh giá sự tăng nguy cơ xuất huyết với tính cấp thiết của can thiệp.

Sau khi tiến hành các thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên bắt đầu sử dụng lại rivaroxaban ngay khi có thể miễn là tình trạng lâm sàng cho phép và quá trình cầm máu đầy đủ đã được thiết lập.

#### Gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống)

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

Nguy cơ này thậm chí còn tăng cao khi sử dụng thủ thuật đặt ống thông ngoài màng cứng hoặc sử dụng đồng thời thuốc cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc tái chọc dò tủy sống hoặc ngoài màng cứng.

Bệnh nhân nên được thường xuyên theo dõi dấu hiệu và triệu chứng ảnh hưởng trên thần kinh (ví dụ: tê chân hoặc chân yếu, sự bất thường của ruột hoặc bàng quang). Trong trường hợp ghi nhận sự ảnh hưởng thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp.

Bác sĩ nên cân nhắc nguy cơ và lợi ích tiềm tàng trước khi can thiệp trực thần kinh ở bệnh nhân đã hoặc sắp dùng kháng đông để dự phòng huyết khối.

Không có kinh nghiệm lâm sàng sử dụng rivaroxaban 15 mg và 20 mg trong các trường hợp này. Việc rút ống thông ngoài màng cứng và dựa vào các đặc tính dược động học chung ít nhất là sau 2 lần thời gian bán thải, như ít nhất 18 giờ ở bệnh nhân trẻ tuổi và 26 giờ ở người già, sau lần uống rivaroxaban cuối.

Nên uống rivaroxaban sớm nhất là 6 giờ sau khi rút bỏ ống thông.

Nếu có sang thương do chọc dò, rivaroxaban nên được uống chậm lại 24 giờ.

#### **\* Bệnh nhân thay van tim nhân tạo**

Rivaroxaban không được khuyến cáo điều trị dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân gần đây đã trải qua thay van động mạch chủ qua da (TAVR) dựa trên dữ liệu từ một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so sánh rivaroxaban với một thuốc kháng tiểu cầu (xem phần Đặc tính dược lực học).

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo hoặc các thủ thuật khác liên quan đến van tim; do đó, không có dữ liệu cho thấy rivaroxaban 20 mg (15 mg ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận vừa hoặc nặng) đem lại sự chống đông đầy đủ ở những bệnh nhân này.

**\* Bệnh nhân nguy cơ cao với hội chứng kháng phospholipid (APS) có bộ ba dương tính**  
Rivaroxaban không được khuyến cáo trên bệnh nhân có tiền sử bệnh huyết khối đã được chẩn đoán hội chứng kháng phospholipid và liên tục có bộ ba dương tính (kháng phospholipid: kháng đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể beta 2-glycoprotein I) vì việc điều trị bằng rivaroxaban có liên quan đến tăng tỉ lệ tái phát các biến cố huyết khối so với kháng vitamin K (VKA) (xem phần Đặc tính dược lực học).

**\* Điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE: Những bệnh nhân bị thuyên tắc phổi (PE) có huyết động học không ổn định hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hay thủ thuật lấy bỏ vật nghẽn mạch phổi**

Rivaroxaban không khuyến cáo điều trị thay thế cho heparin không phân đoạn trên bệnh nhân có thuyên tắc phổi có huyết động học không ổn định hoặc có thể điều trị tan huyết khối hay làm thủ thuật lấy bỏ vật nghẽn mạch phổi do độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được chứng minh trong những tình huống lâm sàng này.

**\* SPAF: Những bệnh nhân được thực hiện PCI có đặt stent**

Các dữ liệu lâm sàng có được từ một nghiên cứu can thiệp với mục đích chính là đánh giá sự an toàn ở những bệnh nhân có rung nhĩ không phải do bệnh van tim, có kèm đặt stent. Dữ liệu về hiệu quả trong quần thể này rất hạn chế (xem phần Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược lực học).

**\* Thuốc dùng đồng thời**

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời rivaroxaban và thuốc chống nấm nhóm azol dùng đường toàn thân (như ketoconazol) hoặc các thuốc ức chế protease HIV (như ritonavir). Những thuốc này là các chất ức chế mạnh cả CYP 3A4 lẫn P-gp. Do đó, các thuốc này làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương đến mức độ có liên quan đến lâm sàng (trung bình gấp 2,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Tuy nhiên, thuốc chống nấm nhóm azol như fluconazol là một chất ức chế CYP 3A4 ở mức độ trung bình, ít có ảnh hưởng lên sự phơi nhiễm của rivaroxaban hơn và có thể được dùng đồng thời (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

**\* Điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE: Suy giảm chức năng thận**

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình (CrCl 30-49 mL/phút), nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban đồng thời với các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaxoxaban trong huyết tương (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

**\* Điều trị SPAF, DVT và PE: Suy giảm chức năng thận**

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng (CrCl < 30 mL/phút), nồng độ rivaxaban có thể tăng lên đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết.

Nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân có CrCl 15-29 mL/phút. Không khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút (xem phần Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược động học).

Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của biến chứng xuất huyết sau khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng hoặc tăng nguy cơ xuất huyết và bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc chống nấm nhóm azole dùng đường toàn thân hoặc các thuốc ức chế protease HIV (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

**\* Phụ nữ ở độ tuổi sinh sản**

Chỉ nên sử dụng rivaroxaban ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản khi có biện pháp tránh thai hiệu quả.

**\* Kéo dài QTc**

Rivaroxaban không có tác dụng kéo dài khoảng QTc.

**\* Người già**

Tăng tuổi tác có thể tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần Đặc tính dược động học).

**\* Phản ứng trên da**

Các phản ứng trên da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens – Johnson/ nhiễm độc hoặc từ biểu bì và hội chứng DRESS, đã được báo cáo trong các khảo sát hậu mãi có liên quan đến việc sử dụng rivaroxaban (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất với những phản ứng này ở giai đoạn sớm của quá trình điều trị: trong phần lớn trường hợp, các phản ứng khởi phát trong vòng những tuần đầu tiên điều trị. Nên ngừng rivaroxaban khi gặp sự xuất hiện đầu tiên của phát ban da nghiêm trọng (ví dụ lan rộng, nhiều và/hoặc phỏng rộp) hoặc bất kỳ dấu hiệu mẫn cảm nào khác kết hợp với tổn thương niêm mạc.

**\* Thông tin về các tá dược**

Thuốc có chứa lactose, nên bệnh nhân có các vấn đề về không dung nạp lactose hoặc galactose mang tính di truyền hiếm (như bệnh khiếm khuyết Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose) không nên dùng thuốc.

Thuốc chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi liều, có nghĩa về cơ bản là “không có natri”.

**Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**

**\* Phụ nữ ở độ tuổi sinh sản/Tránh thai**

Chỉ sử dụng rivaroxaban cho phụ nữ ở độ tuổi sinh sản có áp dụng các phương pháp tránh thai hiệu quả.

**\*Phụ nữ có thai**

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ có thai chưa được thiết lập.

Trên chuột và thỏ, rivaroxaban thể hiện độc tính rõ rệt trên động vật mẹ với những thay đổi về nhau thai liên quan tới tác dụng dược lý học của thuốc (như biến chứng xuất huyết), dẫn đến

độc tính trên sinh sản. Không nhận dạng được khả năng gây quái thai chủ yếu nào. Do nguy cơ xuất huyết nội sinh và bằng chứng là rivaroxaban qua được hàng rào nhau thai, chống chỉ định rivaroxaban ở phụ nữ có thai (xem phần Chống chỉ định).

#### **\* Phụ nữ cho con bú**

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ cho con bú chưa được thiết lập. Ở chuột, rivaroxaban được bài tiết vào sữa mẹ.

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

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

Đã có cảnh báo về các trường hợp ngất và choáng váng và có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). Bệnh nhân gặp phải các phản ứng bất lợi này không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc.

#### **Tương tác, tương kỵ của thuốc**

##### **Tương tác với thuốc khác và các dạng tương tác khác**

#### **\* Tương tác dược động học**

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

##### Ức chế CYP

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

##### CYP Induction

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

##### Ảnh hưởng lên rivaroxaban

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

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

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

Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban đồng thời với các thuốc kháng nấm nhóm azole dùng đường toàn thân như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol hoặc các thuốc ức chế protease HIV (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

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

Erythromycin (500 mg 3 lần/ngày), ức chế CYP 3A4 và P-gp ở mức vừa phải, khi sử dụng đồng thời, dẫn đến AUC và  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,3 lần. Sự tăng lên này nằm trong tầm biến thiên bình thường của AUC và  $C_{max}$  được coi là không có ý nghĩa trên lâm sàng.

Ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ, erythromycin (500 mg ba lần mỗi ngày) làm tăng UAC và  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban lên tương ứng là 1,8 và 1,6 lần khi so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời. Ở những bệnh nhân có suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng AUC và  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban lên tương ứng 2,0 và 1,6 lần so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Fluconazol (400 mg một lần/ngày), được xem là thuốc ức chế CYP 3A4 vừa phải, dẫn đến tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,4 lần và tăng  $C_{max}$  trung bình lên 1,3 lần. Sự tăng này vẫn trong giới hạn biến thiên bình thường của AUC và  $C_{max}$  và được xem là không liên quan về mặt lâm sàng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

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

Với các dữ liệu lâm sàng có sẵn hạn chế với dronedarone, nên tránh sử dụng đồng thời với rivaroxaban.

#### **\* Tương tác dược lực học**

##### Các thuốc chống đông

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

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

#### NSAIDs/Các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

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

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

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

Cần chú ý bệnh nhân nếu điều trị bệnh nhân đồng thời với NSAIDs (bao gồm acetylsalicylic acid) và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu vì các thuốc này làm tăng nguy cơ xuất huyết một cách đặc trưng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

#### Warfarin

Việc chuyển đổi cho bệnh nhân warfarin (INR 2,0 – 3,0) sang rivaroxaban (20 mg) hoặc từ rivaroxaban (20 mg) sang warfarin (INR 2,0 – 3,0) làm thời gian prothrombin/INR (Neoplastin) tăng thêm nhiều hơn mức cộng hợp (có thể quan sát giá trị INR tăng lên đến 12), trong khi tác dụng lên trên aPTT, hoạt tính ức chế yếu tố Xa và thrombin nội sinh có khả năng cộng hợp. Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi thuốc, có thể sử dụng các test về hoạt tính ức chế yếu tố Xa, PiCT và HepTest do những xét nghiệm này không bị tác động bởi warfarin. Từ ngày thứ 4 sau khi dùng warfarin trở đi, tất cả các test (bao gồm PT, aPTT, ức chế hoạt tính yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh tác dụng của rivaroxaban (xem phần Cách dùng, liều dùng).

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi thuốc, có thể đo lường chỉ số INR ở thời điểm rivaroxaban đạt nồng độ đầy (24 giờ sau khi uống liều rivaroxaban trước) do ở thời điểm đó, rivaroxaban ảnh hưởng đến xét nghiệm ở mức độ nhỏ nhất. Không ghi nhận tương tác dược động học giữa warfarin và rivaroxaban.

#### SSRIs/SNRIs

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

**\* Thức ăn và thực phẩm từ sữa**

Viên rivaroxaban 15mg và rivaroxaban 20 mg có thể uống cùng với thức ăn.

**\* Những tương tác đã được cho thấy không tồn tại**

Không có tương tác dược động học lẫn nhau giữa rivaroxaban và midazolam (cơ chế của CYP 3A4), digoxin (cơ chất của P-glycoprotein) hoặc atorvastatin (cơ chất CYP 3A4 và P-gp).

Dùng đồng thời với chất ức chế bơm proton omeprazole, chất đối kháng thụ thể H2 ranitidine, antacid nhôm hydroxide/ magie hydroxide, naproxen, clopidogrel hoặc enoxaparin không ảnh hưởng đến sinh khả dụng và dược động học của rivaroxaban. Không quan sát thấy tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng khi rivaroxaban dùng đồng thời với acetylsalicylic acid 500 mg.

**\* Tương tác với các thông số xét nghiệm**

Các thông số xét nghiệm đông máu (PT, aPTT, HepTest®) được cho là có bị ảnh hưởng do phương 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.

**Tác dụng không mong muốn của thuốc**

**\* Tóm lược dữ liệu về độ an toàn**

Tính an toàn của rivaroxaban đã được đánh giá trong 20 nghiên cứu pha III bao gồm 70.021 bệnh nhân sử dụng rivaroxaban, được liệt kê trong bảng dưới đây:

**Bảng 1: Số bệnh nhân nghiên cứu, tổng liều hàng ngày và khoảng thời gian điều trị tối đa trong các nghiên cứu pha II được chỉ ra dưới đây:**

| Chỉ định trong các nghiên cứu pha III                                                                                                                  | Số bệnh nhân* | Tổng liều hàng ngày | Khoảng thời gian điều trị tối đa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|----------------------------------|
| Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối (RECORD 1-4) | 6.097         | 10 mg               | 39 ngày                          |
| Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp phải nhập viện (MAGELLAN)                                                 | 3.997         | 10 mg               | 39 ngày                          |
| Điều trị và dự phòng tái phát                                                                                                                          | 6.790         | Ngày 1 -21: 30 mg   | 21 tháng                         |

|                                                                                                                                                                                                |        |                                                                                                     |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| DVT và PE (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)                                                                                                                                                   |        | Ngày 22 và sau đó: 20 mg<br>Sau ít nhất 6 tháng: 10 mg hoặc 20 mg                                   |                  |
| Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim (ROCKET -AF, J-ROCKET)                                                                         | 7.750  | 20 mg                                                                                               | 41 tháng         |
| Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân người lớn sau hội chứng mạch vành cấp (ACS) (ATLAS ACS TIMI 51)                                                                                                | 10.225 | 5 mg hoặc 10 mg tương ứng trong kết hợp với hoặc ASA hoặc ASA cùng với clopidogrel hoặc ticlopidine | 31 tháng         |
| Dự phòng đột quỵ, nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch, và dự phòng nhồi máu chi cấp tính và tử vong ở bệnh nhân có bệnh động mạch vành (CAD) hoặc bệnh động mạch ngoại biên (PAD) (COMPASS) | 18.244 | 5 mg dung kết hợp với 100 mg ASA hoặc 10 mg đơn trị                                                 | 47 tháng         |
| Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở những bệnh nhân bị đột quỵ do tắc mạch không xác định gần đây (NAVIGATE ESUS)                                                                  | 3.562  | 15 mg ngày một lần                                                                                  | 24 tháng         |
| Dự phòng các biến cố VTE có triệu chứng và tử vong liên quan đến VTE trong thời gian 45 ngày sau khi xuất viện ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp phải nhập viện có nguy cơ cao (MARINER)       | 5.892  | 10 (hoặc 7,5) mg ngày một lần                                                                       | 45 ngày          |
| Giảm nguy cơ tử vong, nhồi                                                                                                                                                                     | 2.499  | 2,5 mg ngày hai lần kết                                                                             | 42 tháng (hoặc > |

|                                                                                                                                                                                                          |       |                                                                                                                                                      |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| máu cơ tim hoặc đột quỵ ở những bệnh nhân bị suy tim và bệnh mạch vành nghiêm trọng sau một đợt suy tim mất bù (COMMANDER HF)                                                                            |       | hợp với ASA 100 mg                                                                                                                                   | 1.260 ngày)               |
| Giảm tỷ lệ tích lũy của DVT, PE và VTE liên quan đến tử vong ở bệnh nhân người lớn mắc các loại ung thư khác nhau có nguy cơ VTE cao (CASSINI)                                                           | 405   | 10 mg ngày một lần                                                                                                                                   | 6,9 tháng (hoặc 207 ngày) |
| So sánh phác độ chống huyết khối sử dụng rivaroxaban với phác độ sử dụng thuốc kháng tiểu cầu sau khi thay van động mạch chủ qua da (TAVR) để tối ưu hóa kết cục lâm sàng (GALILEO)                      | 801   | 10 mg ngày một lần + ASA liều thấp/sau giai đoạn 90 ngày dùng 10 mg                                                                                  | 24 tháng (hoặc 720 ngày)  |
| Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) và dự phòng tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị phác đồ kháng đông tiêu chuẩn (EINSTEIN Junior Phase III) | 329   | Liều điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể để đạt được mức phơi nhiễm quan sát thấy ở người lớn khi điều trị DVT và PE với 20 mg rivaroxaban ngày 1 lần | 12 tháng                  |
| Dự phòng các biến cố huyết khối ở bệnh nhân sau thủ thuật tái thông mạch máu chi dưới gần đây do PAD có triệu chứng (VOYAGER PAD)                                                                        | 3.256 | 2,5 mg ngày hai lần kết với với ASA 100 mg                                                                                                           | 42 tháng                  |

\*Bệnh nhân sử dụng ít nhất một liều rivaroxaban

**Bảng 2: Tỷ lệ các biến cố xuất huyết và thiếu máu ở những bệnh nhân đã điều trị với rivaroxaban trong các nghiên cứu pha III đã hoàn tất:**

| Chỉ định trong các nghiên cứu pha III      | Xuất huyết bất kỳ | Thiếu máu      |
|--------------------------------------------|-------------------|----------------|
| Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch | 6,8% bệnh nhân    | 5,9% bệnh nhân |

|                                                                                                                                                                                                |                            |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối (RECORD 1-4)                                                                                    |                            |                              |
| Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp phải nhập viện (MAGELLAN)                                                                                         | 12,6% bệnh nhân            | 2,1% bệnh nhân               |
| Điều trị và dự phòng DVT và PE tái phát (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)                                                                                                                     | 23% bệnh nhân              | 1,6% bệnh nhân               |
| Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim (ROCKET –AF, J-ROCKET)                                                                         | 28 trên 100 bệnh nhân năm  | 2,5 trên 100 bệnh nhân năm   |
| Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân người lớn sau hội chứng mạch vành cấp (ACS) (ATLAS ACS TIMI 51)                                                                                                | 22 trên 100 bệnh nhân năm  | 1,4 trên 100 bệnh nhân năm   |
| Dự phòng đột quỵ, nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch, và dự phòng nhồi máu chi cấp tính và tử vong ở bệnh nhân có bệnh động mạch vành (CAD) hoặc bệnh động mạch ngoại biên (PAD) (COMPASS) | 6,7 trên 100 bệnh nhân năm | 0,15 trên 100 bệnh nhân năm* |
| Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở những bệnh nhân bị đột quỵ do tắc mạch không xác định gần đây (NAVIGATE ESUS)                                                                  | 12,4% bệnh nhân            | 0,3% bệnh nhân*              |
| Dự phòng các biến cố VTE có triệu chứng và tử vong liên quan đến VTE trong thời gian 45 ngày sau khi xuất viện ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp phải nhập viện có nguy cơ cao (MARINER)       | 3,0% bệnh nhân             | < 0,1% bệnh nhân*            |
| Giảm nguy cơ tử vong, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ ở những bệnh nhân bị suy tim và bệnh mạch vành nghiêm trọng sau một đợt suy tim mất bù (COMMANDER HF)                                       | 11,5% bệnh nhân            | 1,4% bệnh nhân*              |
| Giảm tỷ lệ tích lũy của DVT, PE và VTE liên quan đến tử vong ở bệnh nhân người lớn mắc                                                                                                         | 23,2% bệnh nhân            | 14,1% bệnh nhân*             |

|                                                                                                                                                                                                          |                                               |                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| các loại ung thư khác nhau có nguy cơ VTE cao (CASSINI)                                                                                                                                                  |                                               |                                                |
| So sánh phác đồ chống huyết khối sử dụng rivaroxaban với phác đồ sử dụng thuốc kháng tiểu cầu sau khi thay van động mạch chủ qua da (TAVR) để tối ưu hóa kết cục lâm sàng (GALLILEO)                     | 25,6% bệnh nhân                               | 2,4% bệnh nhân                                 |
| Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) và dự phòng tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị phác đồ kháng đông tiêu chuẩn (EINSTEIN Junior Phase III) | 39,5% bệnh nhân                               | 4,6% bệnh nhân                                 |
| Dự phòng các biến cố huyết khối ở bệnh nhân sau thủ thuật tái thông mạch máu chi dưới gần đây do PAD có triệu chứng (VOYAGER PAD)                                                                        | (16,9% bệnh nhân) 8,38 trên 100 bệnh nhân năm | (1,5% bệnh nhân*) 0,74 trên 100 bệnh nhân năm* |

\*Phương pháp tiếp cận chọn lọc xác định trước để thu thập biến cố bất lợi đã được áp dụng.

Do phương thức tác dụng được lý học, rivaroxaban có thể đi kèm với tăng nguy cơ xuất huyết sâu hoặc nông từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào trong cơ thể, có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Nguy cơ xuất huyết tăng lên ở một số nhóm bệnh nhân, như bệnh nhân tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được và/hoặc dùng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

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

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

Các biến chứng từ thứ yếu đến xuất huyết nghiêm trọng như hội chứng chèn ép khoang và suy thận do giảm tưới máu cũng đã được báo cáo cho rivaroxaban. Do đó, cần cân nhắc khả năng xuất huyết trong việc đánh giá tình trạng bệnh ở bất kỳ các bệnh nhân được điều trị chống đông.

#### \* Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Tần suất gặp các ADR của rivaroxaban ở bệnh nhân người lớn và trẻ em được tóm tắt trong bảng dưới đây. Trong mỗi nhóm phân loại theo tần suất, các tác dụng không mong muốn

được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Các nhóm phân loại tần suất được quy ước như sau:

Rất hay gặp ( $\geq 1/10$ ),

Hay gặp ( $\geq 1/100$  tới  $< 1/10$ ),

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

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

**Bảng 3: Tất cả các phản ứng bất lợi của thuốc trong quá trình điều trị được báo cáo trên các bệnh nhân người lớn trong thử nghiệm lâm sàng pha III (RECORD 1-4 gộp, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (DVT/PE/Extension/CHOICE) và COMPASS\*, NAVIGATE ESUS\*, MARINER\*, COMMANDER HF\*, CASSINI\*, GALILEO\*, trong hai nghiên cứu pha II và một nghiên cứu pha III EINSTEIN Junior ở trẻ em, và VOYAGER PAD\*)**

| Nhóm hệ cơ quan (MedDRA)                                       | Hay gặp                                                                                                                                                                                        | Ít gặp                                                      | Hiếm gặp                 |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Các rối loạn trên máu và hệ bạch huyết                         | Thiếu máu (bao gồm cả thông số xét nghiệm tương ứng)                                                                                                                                           | Tăng tiểu cầu (Bao gồm tăng số lượng tiểu cầu) <sup>A</sup> |                          |
| Các rối loạn trên tim                                          |                                                                                                                                                                                                | Nhịp tim nhanh                                              |                          |
| Các rối loạn trên mắt                                          | Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết màng kết mạc)                                                                                                                                               |                                                             |                          |
| Các rối loạn tiêu hóa                                          | Xuất huyết nướu răng<br>Xuất huyết tiêu hóa (bao gồm cả xuất huyết trực tràng)<br>Đau dạ dày ruột và đau bụng<br>Khó tiêu<br>Buồn nôn<br>Táo bón <sup>A</sup><br>Tiêu chảy<br>Nôn <sup>A</sup> | Khô miệng                                                   |                          |
| Các rối loạn chung và các phản ứng xảy ra tại vị trí đưa thuốc | Sốt <sup>A</sup><br>Phù ngoại vi<br>Giảm sức lực và năng                                                                                                                                       | Cảm giác không khỏe (bao gồm khó chịu)                      | Phù tại chỗ <sup>A</sup> |

|                                              |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                           |                                                                     |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                              | lượng chung (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)                                                                                                        |                                                                                                                                                                                           |                                                                     |
| Các rối loạn gan – mật                       |                                                                                                                                                      | Giảm chức năng gan                                                                                                                                                                        | Vàng da                                                             |
| Các rối loạn hệ miễn dịch                    |                                                                                                                                                      | Phản ứng dị ứng<br>Viêm da dị ứng                                                                                                                                                         |                                                                     |
| Tổn thương, độc tính và biến chứng hậu phẫu  | Xuất huyết hậu phẫu (bao gồm cả thiếu máu hậu phẫu và xuất huyết vết mổ)<br>Đụng dập                                                                 | Vết thương xuất tiết <sup>^</sup>                                                                                                                                                         | Giả phình mạch                                                      |
| Các xét nghiệm                               | Tăng nồng độ các transaminase                                                                                                                        | Tăng nồng độ bilirubin<br>Tăng nồng độ phosphatase kiềm trong máu <sup>^</sup><br>Tăng LDH <sup>^</sup><br>Tăng lipase <sup>^</sup><br>Tăng amylase <sup>^</sup><br>Tăng GGT <sup>^</sup> | Tăng nồng độ bilirubin liên hợp (cùng hoặc không cùng với tăng ALT) |
| Các rối loạn trên hệ cơ xương và mô liên kết | Đau ở chi <sup>^</sup>                                                                                                                               | Tụ máu khớp                                                                                                                                                                               | Xuất huyết cơ                                                       |
| Các rối loạn thần kinh trung ương            | Choáng váng<br>Đau đầu                                                                                                                               | Xuất huyết não và nội sọ<br>Ngất                                                                                                                                                          |                                                                     |
| Các rối loạn thận và tiết niệu               | Xuất huyết đường niệu – sinh dục (bao gồm đái máu và rong kinh <sup>B)</sup><br>Suy thận (bao gồm cả tăng creatinin máu, tăng urê máu <sup>^</sup> ) |                                                                                                                                                                                           |                                                                     |
| Các rối loạn đường hô hấp                    | Chảy máu cam<br>Ho ra máu                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                           |                                                                     |
| Các rối loạn da và mô                        | Ngứa (bao gồm cả                                                                                                                                     | Mày đay                                                                                                                                                                                   |                                                                     |

|                        |                                                                                                      |  |  |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| dưới da                | những trường hợp ngứa<br>toàn thân ít gặp)<br>Phát ban<br>Bầm tím<br>Xuất huyết tại da và<br>dưới da |  |  |
| Các rối loạn trên mạch | Hạ huyết áp<br>Tụ máu                                                                                |  |  |

<sup>A</sup> quan sát sau phẫu thuật chỉnh hình chi dưới

<sup>B</sup> được ghi nhận trong điều trị VTE, hay gặp ở phụ nữ < 55 tuổi

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

\* Phương pháp tiếp cận chọn lọc xác định trước để thu thập biến cố bất lợi đã được áp dụng. Tỷ lệ gặp các ADR không tăng và không có ADR mới được ghi nhận từ dữ liệu nghiên cứu pha III trên người lớn đã được phân tích.

#### **Các khảo sát sau khi thuốc đưa ra thị trường**

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

Các rối loạn hệ thống miễn dịch: phù mạch và phù dị ứng

Các rối loạn đường mật của gan: Tắc mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan)

Các rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: giảm tiểu cầu

Các rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: viêm phổi tăng bạch cầu ái toan

Các rối loạn thận và tiết niệu: Tổn thương thận liên quan đến kháng đông.

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

#### **Quá liều và cách xử trí**

Các trường hợp quá liều hiếm lên đến 1960 mg được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, cần quan sát cẩn thận các biến chứng xuất huyết hoặc các phản ứng bất lợi khác ở bệnh nhân (xem mục Xử trí xuất huyết). Do sự hấp thu bị giới hạn, nên tác dụng trần không tăng thêm sự phơi nhiễm huyết tương trung bình được mong đợi ở mức liều trên liều điều trị từ 50 mg trở lên.

Sử dụng than hoạt để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban được xem xét. Do rivaroxaban gắn kết với protein trong huyết tương cao nên người ta cho rằng không thể thẩm tách được.

#### **\* Xử trí xuất huyết**

Trên bệnh nhân uống rivaroxaban nếu xảy ra biến chứng xuất huyết, thì nên tạm ngừng liều điều trị tiếp theo hoặc ngừng hẳn điều trị nếu thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải

khoảng 5 đến 13 giờ. Việc xử trí cho riêng từng cá nhân tùy theo mức độ nặng và vị trí xuất huyết. Có thể sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng nếu cần thiết, như sử dụng thiết bị ép cơ học (như với chảy máu cam nặng), sự cầm máu trong phẫu thuật với các quy trình kiểm soát xuất huyết, truyền dịch và các biện pháp hỗ trợ huyết động, các sản phẩm máu (hồng cầu lắng hoặc huyết tương đông lạnh tươi tùy thuộc vào tình trạng thiếu máu hoặc bệnh đông máu đi kèm) và tiểu cầu.

Nếu không thể kiểm soát tình trạng xuất huyết bằng các biện pháp trên, việc sử dụng thuốc tiền đông máu như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (APCC) yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa), hoặc andexanet alfa, một tác nhân đảo ngược ức chế yếu tố Xa đặc hiệu cần được xem xét nếu có sẵn. Tuy nhiên, hiện giờ có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng những chế phẩm này trên những bệnh nhân dùng rivaroxaban.

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

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

#### **Đặc tính dược lực học**

Nhóm thuốc trị liệu: Chất ức chế trực tiếp yếu tố Xa

Mã ATC: B01AF01

#### **\* Cơ chế tác dụng**

Rivaroxaban là một chất ức chế trực tiếp chọn lọc cao đối với yếu tố Xa có tác dụng qua đường uống.

Sự hoạt hóa yếu tố X thành yếu tố Xa (FXa) qua con đường nội sinh và ngoại sinh đóng vai trò trung tâm trong dòng thác đông máu. FXa trực tiếp biến đổi prothrombin thành thrombin thông qua phức hợp prothrombinase và cuối cùng, dẫn đến sự hình thành cục máu đông fibrin và hoạt hóa tiểu cầu bởi thrombin. Một phân tử FXa có khả năng tạo ra trên 1000 phân tử thrombin do bản chất khuếch đại của dòng thác đông máu. Ngoài ra, tỷ lệ phản ứng của prothrombinase-gắn FXa tăng lên gấp 300.000 lần so với FXa ở dạng tự do và dẫn đến sự bùng nổ tạo thrombin. Các chất ức chế chọn lọc FXa có thể kim hãm quá trình bùng nổ khuếch đại tạo thrombin. Kết quả là một số test chung và đặc hiệu về tạo cục máu đông bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban. Sự ức chế hoạt tính yếu tố Xa phụ thuộc liều dùng được ghi nhận trên người.

#### **\* Tác dụng dược lực học**

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

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng về sự đảo ngược được lực học của rivaroxaban trên đối tượng người lớn khỏe mạnh ( $n = 22$ ), hiệu quả đơn liều (50 IU/kg) của 2 loại PCC khác nhau, PCC gồm 3 yếu tố về đông máu (yếu tố II, IX và X) và PCC gồm 4 yếu tố (yếu tố II, VII, IX và X) được đánh giá. PCC 3 giảm giá trị Neoplastin® PT trung bình khoảng 1 giây trong vòng 30 phút, so với sự giảm khoảng 3,5 giây quan sát được ở PCC 4. Ngược lại, PCC 3 có hiệu quả chung mạnh và nhanh hơn trên thay đổi đảo ngược ở nhóm thrombin nội sinh so với PCC 4 (xem phần Quá liều và cách xử trí). Ở bệnh nhân sử dụng rivaroxaban để điều trị DVT và PE và dự phòng tái phát DVT và PE, bách phân vị 5/95 của PT (Neoplastin) 2-4 giờ sau khi uống thuốc (nghĩa là ở thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) lần lượt trong giới hạn từ 17 giây đến 32 giây cho liều 15 mg ngày 2 lần hoặc từ 15 giây đến 30 giây cho liều 20 mg ngày 1 lần.

Ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim sử dụng rivaroxaban để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, bách phân vị 5/95 cho PT (Neoplastin) 1-4 giờ sau khi uống viên thuốc (nghĩa là ở thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) lần lượt trong giới hạn từ 14 giây đến 40 giây cho liều 20 mg ngày 1 lần hoặc từ 10 giây đến 50 giây ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình được điều trị với 15 mg ngày 1 lần.

Thời gian prothrombin được hoạt hóa từng phần (aPTT) và HepTest cũng bị kéo dài phụ thuộc liều dùng; tuy nhiên, các xét nghiệm này không được khuyến cáo để đánh giá tác dụng được lực học của rivaroxaban.

Không cần theo dõi các thông số đông máu trong thời gian điều trị bằng rivaroxaban.

Tuy nhiên, khi có chỉ định trên lâm sàng, do hiệu quả của rivaroxaban có thể được tiến hành bằng thử nghiệm đo nồng độ kháng Xa (xem phần Đặc tính dược lực học).

### **Đặc tính dược động học**

#### **\* Hấp thu và sinh khả dụng**

Rivaroxaban được hấp thu nhanh, với nồng độ tối đa ( $C_{max}$ ) sau 2-4 giờ uống thuốc.

Rivaroxaban hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường uống và sinh khả dụng đường uống cao (80 – 100%) với viên 10 mg, bất kể uống thuốc ở tình trạng đói/no. Việc sử dụng thuốc cùng với thức ăn không làm ảnh hưởng đến AUC và  $C_{max}$  của rivaroxaban ở liều 10 mg.

Rivaroxaban viên 10 mg có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem phần Cách dùng, liều dùng).

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

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

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

Tính sinh khả dụng (AUC và Cmax) có thể so sánh đối với rivaroxaban 20 mg nghiền ra dùng cho đường uống trộn với nước táo hay dịch treo trong nước và dùng qua ống thông dạ dày tiếp theo là thức ăn lỏng, được so sánh với uống nguyên viên thuốc. Đặc điểm dược lực học của rivaroxaban có thể dự đoán, tỉ lệ với liều, nên các kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho các liều rivaroxaban thấp hơn.

#### **\* Phân bố**

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

#### **\* Chuyển hóa và thải trừ**

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

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

Rivaroxaban ở dạng không đổi là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người với sự có mặt của các chất chuyển hóa không quan trọng hoặc có hoạt tính đang lưu hành. Độ thanh thải toàn phần của rivaroxaban là khoảng 10 L/h, được xếp vào nhóm thuốc có độ thanh thải thấp.

Sự thải trừ rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải khoảng 5-9 giờ ở người trẻ và khoảng 11-13 giờ ở người già.

**\* Người cao tuổi**

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

**\* Giới**

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

**\* Cân nặng**

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

**\* Trẻ em và thanh thiếu niên**

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

**\* Sự khác biệt về dân tộc**

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

**\* Suy giảm chức năng gan**

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

Chỉ định rivaroxaban ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu, dẫn đến nguy cơ xuất huyết trên lâm sàng (xem phần Chống chỉ định).

Ở bệnh nhân xơ gan suy giảm chức năng gan ở mức độ nhẹ (được xếp loại Child Pugh A) dược động học của rivaroxaban chỉ thay đổi nhỏ (trung bình AUC của rivaroxaban tăng 1,2 lần), gần như tương đương với mức đạt được ở nhóm đối chứng khỏe mạnh. Không ghi nhận thấy sự khác biệt có liên quan về đặc tính dược lực học giữa các nhóm này.

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

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

#### **\* Suy giảm chức năng thận**

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

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ (CrC: < 80-50 mL/phút), trung bình (CrC: < 50-30 mL/phút) và nặng (CrC: < 30-15 mL/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết thanh (AUC) lần lượt tăng gấp 1,4, 1,5 và 1,6 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh (xem phần Cách dùng, liều dùng; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

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

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

Khuyến cáo không sử dụng thuốc ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 mL/phút. Nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng có độ thanh thải creatinin 15-30 mL/phút (xem phần Cách dùng, liều dùng; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Do bởi bệnh nền, nên những bệnh nhân có suy giảm chức năng thận nặng có nguy cơ tăng cả xuất huyết và huyết khối.

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

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban để điều trị DVT cấp tính 20 mg ngày một lần, nồng độ trung bình hình học (khoảng dự đoán 90%) 2-4 giờ và khoảng 24 giờ sau liều (đại diện tương

đối 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.

**\* Mối quan hệ dược động học/dược lực học**

Mối quan hệ dược động học/ dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ rivaroxaban trong huyết tương và một số tiêu chí về dược lực học (ức chế yếu tố Xa, PT, aPTT, Heptest) đã được đánh giá sau khi dùng một khoảng rộng các liều (5-30 mg ngày hai lần). Mối quan hệ giữa nồng độ rivaroxaban và độ hoạt động yếu tố Xa được mô tả tốt nhất bằng mô hình Emax. Đối với PT, mô hình tuyến tính có điểm cắt 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 sở là khoảng 13 giây và độ dốc khoảng 3 đến 4 giây/ (100 mcg/l). Kết quả phân tích PK/PD trong nghiên cứu pha II và III phù hợp với dữ liệu được thiết lập ở các đối tượng khỏe mạnh.

**Quy cách đóng gói:** Hộp 1 hoặc 3 hoặc 10 vỉ x 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

**Điều kiện bảo quản:** Nhiệt độ không quá 30°C.

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất, ngày sản xuất và hạn sử dụng xem trên bao bì chính của sản phẩm.

**Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn cơ sở.

**Nhà sản xuất:**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MEDIPHARCO**

Địa chỉ: 08 Nguyễn Trường Tộ, phường Phước Vĩnh, thành phố Huế, tỉnh Thừa Thiên Huế

Điện thoại: 19001010 - 0234.3837731

\*Fax: 0234.3826077

Ngày 27 tháng 9 năm 2024

Người phê duyệt  
**TỔNG GIÁM ĐỐC**



*Nguyễn Văn Vàng*