

Rx

Hướng dẫn sử dụng thuốc

## RIVACRYST 15mg rivaroxaban



*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Để thuốc xa tầm tay và tầm với của trẻ em*

### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

#### Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên nén bao phim chứa: Rivaroxaban 15mg

#### Thành phần tá dược:

Hypromellose, microcrystalin cellulose, lactose monohydrat, natri lauryl sulfat, croscamellose natri, magnesi stearat, phẩm màu đỏ Opadry 04F250009.

### DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén hình tròn, hai mặt lõm, màu đỏ, được khắc số “15” ở một mặt.

### CHỈ ĐỊNH

#### Người lớn

Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân người lớn bị rung nhĩ không do bệnh lý van tim với một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ như suy tim sung huyết, tăng huyết áp, tuổi  $\geq 75$ , đái tháo đường, tiền đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua.

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

#### Trẻ em

Điều trị huyết khối tĩnh mạch (VTE) và ngăn ngừa tái phát VTE ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi và cân nặng từ 30kg đến 50kg sau ít nhất 5 ngày kể từ ngày khởi đầu điều trị thuốc chống đông máu qua đường tiêm.

### CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

#### Liều dùng

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

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

Liệu pháp điều trị với rivaroxaban nên được thực hiện trong thời gian dài với lợi ích dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân vượt trội so với nguy cơ chảy máu (xem mục **Cảnh báo Thận trọng khi dùng thuốc**).

Nếu bỏ lỡ một liều, bệnh nhân nên dùng rivaroxaban ngay lập tức và tiếp tục vào ngày hôm sau với liều lượng một lần mỗi ngày theo khuyến cáo. Không được tăng liều gấp đôi trong cùng ngày để bù cho liều đã quên.

*Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE), phòng ngừa tái phát DVT và PE ở người lớn:*

Liều khuyến cáo để khởi đầu điều trị DVT hoặc PE cấp tính là 15 mg x 2 lần/ngày trong ba tuần đầu, tiếp theo là 20 mg x 1 lần/ngày để điều trị duy trì và phòng ngừa DVT và PE tái phát.

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

Khi có chỉ định kéo dài phòng ngừa DVT và PE tái phát (sau khi hoàn thành liệu pháp điều trị DVT hoặc PE ít nhất 6 tháng), liều khuyến cáo là 10 mg x 1 lần/ngày. Cân nhắc sử dụng liều rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày trên những bệnh nhân có nguy cơ DVT hoặc PE tái phát được coi là cao, chẳng hạn như những người có bệnh kèm theo phức tạp, hoặc những người đã tái phát DVT hoặc PE với liệu dự phòng kéo dài rivaroxaban 10 mg x 1 lần/ngày.

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

	Khoảng thời gian	Lịch dùng thuốc	Tổng liều hàng ngày
Điều trị và phòng ngừa DVT và PE tái phát	Ngày 1-21	15 mg x 2 lần/ngày	30 mg
	Ngày 22 trở đi	20 mg x 1 lần/ngày	20 mg
Phòng ngừa DVT và PE tái phát	Sau khi hoàn thành liệu pháp ít nhất 6 tháng đối với DVT hoặc PE	10 mg x 1 lần/ngày	10 mg
		hoặc 20 mg x 1 lần/ngày	hoặc 20 mg

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

Nếu bỏ lỡ một liều trong giai đoạn điều trị một lần mỗi ngày, bệnh nhân nên dùng rivaroxaban ngay lập tức, và tiếp tục vào ngày hôm sau với lượng một lần mỗi ngày như khuyến cáo. Không được tăng liều gấp đôi trong cùng ngày để bù cho liều đã quên.

#### *Điều trị huyết khối tĩnh mạch (VTE) và dự phòng tái phát VTE ở trẻ em và thanh thiếu niên*

Điều trị rivaroxaban ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi nên được bắt đầu sau ít nhất 5 ngày kể từ ngày khởi đầu điều trị thuốc chống đông máu qua đường tiêm.

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

- Trọng lượng cơ thể từ 30 đến 50 kg:

Khuyến cáo dùng liều rivaroxaban 15 mg một lần mỗi ngày. Đây là liều tối đa hàng ngày.

- Trọng lượng cơ thể từ 50 kg trở lên:

Khuyến cáo dùng liều rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày. Đây là liều tối đa hàng ngày.

Cần thường xuyên theo dõi cân nặng của trẻ và xem xét liều. Điều này để đảm bảo duy trì liều điều trị. Việc điều chỉnh liều chỉ nên được thực hiện dựa trên sự thay đổi trọng lượng của cơ thể.

Thời gian điều trị cần được duy trì trong ít nhất 3 tháng ở trẻ em và thanh thiếu niên. Thời gian điều trị có thể kéo dài đến 12 tháng khi cần thiết về mặt lâm sàng. Không có dữ liệu có sẵn ở trẻ em ủng hộ việc giảm liều sau 6 tháng điều trị. Nên đánh giá lợi ích-nguy cơ của việc tiếp tục điều trị sau 3 tháng dựa trên cơ sở từng cá nhân, có tính đến nguy cơ tái phát huyết khối so với nguy cơ chảy máu tiềm ẩn.

Nếu bỏ lỡ một liều trong giai đoạn điều trị một lần mỗi ngày, bệnh nhân nên dùng rivaroxaban ngay lập tức, và tiếp tục vào ngày hôm sau với lượng một lần mỗi ngày như khuyến cáo. Không được tăng liều gấp đôi trong cùng ngày để bù cho liều đã quên.

*Chuyển từ Thuốc đối kháng vitamin K (VKA) sang rivaroxaban:*

- Đối với bệnh nhân được điều trị để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân:

Nên ngừng điều trị VKA và bắt đầu điều trị bằng rivaroxaban khi tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR-International Normalised Ratio)  $\leq 3,0$ .

- Đối với điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát ở người lớn và với điều trị VTE và phòng ngừa tái phát ở bệnh nhân nhi:

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

Khi chuyển bệnh nhân từ VKA sang rivaroxaban, giá trị INR sẽ tăng giả sau khi uống rivaroxaban. INR không có giá trị để đo hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban, do đó không nên sử dụng (xem mục **Tương tác thuốc**).

*Chuyển từ rivaroxaban sang Thuốc đối kháng Vitamin K (VKA):*

Có khả năng xảy ra tình trạng chống đông không đủ trong quá trình chuyển từ rivaroxaban sang VKA. Cần đảm bảo chống đông đủ liên tục trong quá trình chuyển sang thuốc chống đông thay thế. Cần lưu ý rằng rivaroxaban có thể góp phần làm tăng INR.

Ở những bệnh nhân chuyển từ rivaroxaban sang VKA, nên sử dụng đồng thời VKA cho đến khi INR  $\geq 2,0$ . Trong hai ngày đầu tiên của giai đoạn chuyển đổi, nên sử dụng liều tiêu chuẩn ban đầu của VKA, sau đó là liều VKA điều chỉnh theo kết quả INR. Trong khi bệnh nhân đang sử dụng cả rivaroxaban và VKA, INR không nên được kiểm tra sớm hơn 24 giờ sau liều dùng trước và trước khi dùng liều rivaroxaban tiếp theo. Sau khi ngừng sử dụng rivaroxaban, xét nghiệm INR có thể được thực hiện một cách đáng tin cậy ít nhất 24 giờ sau liều cuối cùng (xem mục **Tương tác thuốc** và **Đặc tính dược động học**).

Bệnh nhân nhi: Trẻ em khi chuyển từ rivaroxaban sang VKA cần tiếp tục sử dụng rivaroxaban trong 48 giờ sau liều VKA đầu tiên. 2 ngày sau khi dùng kết hợp cả rivaroxaban và VKA, cần đánh giá INR trước khi tiếp tục liều VKA tiếp theo theo kế hoạch. Việc dùng kết hợp rivaroxaban và VKA nên được tiếp tục đến khi INR  $\geq 2,0$ . Sau khi dùng rivaroxaban, kiểm tra INR sau liều cuối cùng sử dụng (xem mục **Tương tác thuốc**).

*Chuyển từ thuốc chống đông máu đường tiêm sang rivaroxaban:*

Đối với những bệnh nhân hiện đang dùng thuốc chống đông máu đường tiêm, hãy ngừng thuốc chống đông đường tiêm và bắt đầu dùng rivaroxaban 0 đến 2 giờ trước thời điểm dùng thuốc theo lịch tiếp theo (đối với heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc tại thời điểm ngừng sử dụng sản phẩm thuốc chống đông đường tiêm dùng liên tục (đối với heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch).

*Chuyển từ rivaroxaban sang thuốc chống đông máu đường tiêm:*

Dùng liều đầu tiên của thuốc chống đông máu đường tiêm vào thời điểm uống liều rivaroxaban tiếp theo.

*Nhóm bệnh nhân đặc biệt:*

Người suy thận

Người lớn:

Dữ liệu lâm sàng hạn chế trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút) chỉ ra rằng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương tăng lên đáng kể. Do đó, rivaroxaban phải được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $< 15$  ml/phút (xem mục **Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc** và **Đặc tính dược động học**).

Trường hợp suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) hoặc suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút), áp dụng khuyến nghị về liều lượng sau đây:

- Để phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim, liều khuyến cáo là 15 mg x 1 lần/ngày (xem mục **Đặc tính dược động học**).

- Để điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE: bệnh nhân nên được điều trị với liều 15 mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần đầu. Sau đó, khi liều khuyến nghị là 20 mg x 1 lần/ngày, nên xem xét giảm liều từ 20 mg x 1 lần/ngày xuống liều 15 mg x 1 lần/ngày nếu đánh giá nguy cơ chảy máu cao hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Khuyến cáo sử dụng liều 15 mg x 1 lần/ngày dựa trên mô hình dược động học và chưa được nghiên cứu trong bối cảnh lâm sàng này (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học**).

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

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

Bệnh nhân nhi:

- Trẻ em và thanh thiếu niên suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận 50 - 80 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>): không cần điều chỉnh liều, dựa trên dữ liệu ở người lớn và dữ liệu hạn chế ở bệnh nhi (xem mục **Đặc tính dược động học**).

- Trẻ em và thanh thiếu niên bị suy thận vừa hoặc nặng (tốc độ lọc cầu thận < 50 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>): rivaroxaban không được khuyến cáo vì không có dữ liệu lâm sàng (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

#### Suy gan

Rivaroxaban được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu liên quan về mặt lâm sàng bao gồm các bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem mục **Chống chỉ định và Đặc tính dược động học**).

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

#### Người lớn tuổi

Không điều chỉnh liều (xem mục **Đặc tính dược động học**).

#### Trọng lượng cơ thể

Không điều chỉnh liều (xem mục **Đặc tính dược động học**).

Đối với bệnh nhân nhi, liều lượng được xác định dựa trên trọng lượng cơ thể.

#### Giới tính

Không điều chỉnh liều (xem mục **Đặc tính dược động học**).

#### Bệnh nhân đang điều trị sốc điện chuyển nhịp

Rivaroxaban có thể được bắt đầu hoặc tiếp tục ở những bệnh nhân cần sốc điện chuyển nhịp

Đối với bệnh nhân chuyển nhịp dựa vào siêu âm qua thực quản (TTE) mà không được điều trị kháng đông trước đó, rivaroxaban nên được bắt đầu ít nhất 4 giờ trước chuyển nhịp để đảm bảo hiệu quả kháng đông đầy đủ (xem mục **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.

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

Có ít kinh nghiệm về việc giảm liều 15 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày (hoặc 10 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày cho bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) khi kết hợp với chất ức chế P2Y12 trong tối đa 12 tháng ở những bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim

cần dùng kháng đông đường uống và trải qua PCI có đặt stent (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học**).

#### Bệnh nhân nhi

An toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở trẻ em từ 0 đến 18 tuổi chưa được xác định trong chỉ định phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim. Không có dữ liệu có sẵn. Do đó không khuyến cáo sử dụng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi với các chỉ định khác ngoài điều trị huyết khối tĩnh mạch (VTE) và phòng ngừa tái phát VTE.

#### Cách dùng

##### Người lớn

Thuốc dùng đường uống.

Uống thuốc cùng với thức ăn (xem mục **Đặc tính dược động học**).

##### Nghiền nát viên thuốc

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt cả viên, có thể nghiền nát viên nén rivaroxaban và hòa với nước hoặc trộn với táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và uống. Uống rivaroxaban 15 mg hoặc 20 mg sau khi nghiền nát ngay trước khi ăn.

Viên nén rivaroxaban đã được nghiền nát cũng có thể được đưa qua ống thông dạ dày sau khi đã xác nhận đúng vị trí đặt ống vào dạ dày. Viên nén đã được nghiền nát nên được dùng với một lượng nhỏ nước qua ống thông dạ dày, sau đó phải rửa sạch bằng nước. Sau khi viên rivaroxaban 15 mg hoặc 20 mg đã được nghiền nát, nên cho ăn ngay qua đường ruột (xem mục **Đặc tính dược động học**).

##### Trẻ em và thanh thiếu niên nặng từ 30 kg đến 50 kg

Rivaroxaban được dùng bằng đường uống.

Bệnh nhân nên uống viên thuốc với chất lỏng. Nên được dùng cùng với thức ăn (xem mục **Đặc tính dược động học**). Các viên thuốc nên được uống cách nhau khoảng 24 giờ.

Trong trường hợp bệnh nhân nôn ngay liều thuốc hoặc nôn ra trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc thì nên uống một liều mới. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân nôn quá 30 phút sau khi uống thì không nên uống lại liều đó và phải dùng liều tiếp theo theo thời gian bác sĩ kê đơn.

Không được chia nhỏ viên thuốc nhằm mục đích dùng liều ít hơn 1 viên.

##### Nghiền nát viên thuốc

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt cả viên, viên Rivaroxaban có thể được nghiền nát và hòa với nước hoặc trộn với táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và uống.

Có thể cho viên thuốc đã được nghiền nát qua ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày (xem mục **Đặc tính dược động học**).

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân chảy máu đáng kể trên lâm sàng.

Tổn thương hoặc tình trạng được coi là có nguy cơ đáng kể dẫn đến chảy máu nghiêm trọng có thể bao gồm đang hoặc mới loét đường tiêu hóa, sự hiện diện của khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, mới chấn thương não hoặc cột sống, phẫu thuật não, cột sống hoặc nhãn khoa, mới xuất huyết nội sọ, giãn tĩnh mạch thực quản đã biết hoặc nghi ngờ, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch hoặc bất thường mạch máu nội tủy hoặc trong não.

Điều trị đồng thời với thuốc chống đông máu khác, ví dụ: heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v.), dẫn xuất heparin (fondaparinux, v.v.), thuốc

chống đông đường uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, v.v.) trừ những trường hợp chuyển đổi liệu pháp chống đông máu cụ thể (xem mục **Cách dùng, Liều dùng**) hoặc khi UFH được dùng với liều lượng cần thiết để duy trì mở tĩnh mạch trung tâm hoặc đặt catheter động mạch (xem mục **Tương tác thuốc**).

Bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu liên quan về mặt lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem mục **Đặc tính dược động học**).

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

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Theo dõi lâm sàng phù hợp với thực hành chống đông máu được khuyến cáo trong suốt thời gian điều trị.

### Nguy cơ xuất huyết

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng rivaroxaban phải được quan sát cẩn thận các dấu hiệu chảy máu, thận trọng trong các tình trạng tăng nguy cơ xuất huyết. Nên ngừng dùng rivaroxaban nếu xảy ra xuất huyết nặng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (tức là chảy máu cam, lợi, đường tiêu hóa, đường tiết niệu bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc tăng chảy máu trong kỳ kinh nguyệt) và thiếu máu được thấy thường xuyên hơn khi điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ, có thể xét nghiệm hemoglobin/hematocrit để phát hiện chảy máu ẩn và định lượng mức độ liên quan lâm sàng của chảy máu quá mức.

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

Giảm huyết sắc tố hoặc huyết áp không rõ nguyên nhân cần phải tìm hiểu vị trí chảy máu.

Mặc dù điều trị bằng rivaroxaban không yêu cầu theo dõi nồng độ thuốc thường xuyên, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo bằng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa đã hiệu chuẩn có thể hữu ích trong các trường hợp ngoại lệ mà sự am hiểu về nồng độ rivaroxaban có thể giúp cho những quyết định lâm sàng, ví dụ: quá liều và phẫu thuật cấp cứu, (xem mục **Đặc tính dược lực học và dược động học**).

### Bệnh nhân nhi

Có dữ liệu hạn chế ở trẻ em có nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương bị huyết khối tĩnh mạch não và xoang (xem mục **Đặc tính dược lực học**). Cần đánh giá cẩn thận nguy cơ chảy máu trước và trong khi điều trị bằng rivaroxaban.

### Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương có thể tăng lên đáng kể (trung bình 1,6 lần) và có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Thận trọng khi dùng rivaroxaban cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút (xem mục **Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược động học**).

Rivaroxaban nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy thận đang dùng các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Rivaroxaban không được khuyến cáo ở trẻ em và thanh thiếu niên bị suy thận vừa hoặc nặng (tốc 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 đồng thời với thuốc kháng nấm azole (như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) hoặc thuốc ức

chế protease HIV (ví dụ: ritonavir). Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp, do đó có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở mức độ có liên quan về lâm sàng (trung bình 2,6 lần) và có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu (xem mục **Tương tác thuốc**).

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

#### 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 chảy máu cao như:

- Rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải
- Tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được
- Bệnh đường tiêu hóa khác không có vết loét hoạt động nhưng có thể tiềm tàng dẫn đến biến chứng chảy máu (ví dụ như 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 chảy máu phổi

#### Bệnh nhân ung thư

Bệnh nhân mắc bệnh ác tính có thể đồng thời có nguy cơ chảy máu và huyết khối cao hơn. Lợi ích riêng lẻ của việc điều trị chống huyết khối nên được cân nhắc với nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân mắc ung thư ác tính phụ thuộc vào vị trí của khối u, liệu pháp chống ung thư và giai đoạn bệnh. Các khối u nằm ở đường tiêu hóa hoặc đường sinh dục có liên quan đến nguy cơ tăng chảy máu trong suốt quá trình điều trị bằng rivaroxaban.

Những bệnh nhân có khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, chống chỉ định sử dụng rivaroxaban (xem mục **Chống chỉ định**)

#### Bệnh nhân có van nhân tạo

Rivaroxaban không nên được sử dụng để dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân vừa trải qua thay van động mạch chủ qua ống thông (TAVR). Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có van tim nhân tạo; do đó, không có dữ liệu nào chứng minh rằng rivaroxaban có thể chống đông máu thích hợp cho nhóm bệnh nhân này. Không khuyến cáo điều trị bằng rivaroxaban cho những bệnh nhân này.

#### Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid

Không khuyến cáo sử dụng thuốc chống đông máu đường uống tác dụng trực tiếp (DOAC) bao gồm rivaroxaban cho những bệnh nhân có tiền sử huyết khối được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid. Đặc biệt đối với những bệnh nhân dương tính bộ ba (đối với chất chống đông máu dạng 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 điều trị bằng thuốc kháng vitamin K.

#### Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim điều trị PCI có đặt stent

Dữ liệu lâm sàng có sẵn từ một nghiên cứu can thiệp với mục tiêu chính là đánh giá mức độ an toàn ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim đã trải qua PCI có đặt stent. Dữ liệu về hiệu quả trong nhóm này còn hạn chế (xem mục **Cách dùng, Liều dùng và Đặc tính dược động học**). Không có dữ liệu nào về những bệnh nhân này có tiền sử đột quỵ/con thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA).

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



Rivaroxaban không được khuyến cáo thay thế cho heparin không phân đoạn ở bệnh nhân thuyên tắc phổi không ổn định về huyết động hoặc có thể được làm tan huyết khối hoặc phẫu thuật lấy huyết khối ở phổi vì chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban trong các tình huống lâm sàng này.

#### Gây tê hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng

Khi gây tê 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 có nguy cơ phát triển tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống, có thể dẫn đến liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ xảy ra các biến cố này có thể tăng lên do sử dụng catheter gây tê ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các thuốc có ảnh hưởng đến quá trình cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc nhiều lần chọc dò ngoài màng cứng hoặc tủy sống. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên về các dấu hiệu và triệu chứng suy giảm 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, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp thần kinh, bác sĩ nên cân nhắc giữa lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở bệnh nhân điều trị chống đông máu hoặc bệnh nhân được điều trị dự phòng huyết khối bằng thuốc chống đông máu.

Để giảm nguy cơ chảy máu có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống, hãy xem xét đặc điểm dược động học của rivaroxaban. Đặt hoặc rút catheter ngoài màng cứng hoặc chọc dò thất lưng được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông máu của rivaroxaban được đánh giá là thấp (xem mục **Đặc tính dược lực học**). Tuy nhiên, thời điểm chính xác để đạt được hiệu quả chống đông đủ thấp ở mỗi bệnh nhân vẫn chưa được biết.

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

Nếu có chấn thương do chọc dò, trì hoãn sử dụng rivaroxaban trong 24 giờ.

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

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

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

Nếu không thể trì hoãn thủ thuật, nên đánh giá tình trạng tăng nguy cơ chảy máu so với mức độ khẩn cấp của can thiệp.

Rivaroxaban nên được bắt đầu lại càng sớm càng tốt sau khi tiến hành thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật với điều kiện tình trạng lâm sàng cho phép và đã được cầm máu đầy đủ theo quyết định của bác sĩ điều trị (xem mục **Đặc tính dược động học**).

#### Người già

Tuổi càng cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem mục **Đặc tính dược động học**).

#### Phản ứng trên da

Các phản ứng nghiêm trọng trên da, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc và hội chứng DRESS, đã được báo cáo trong quá trình giám sát sau lưu hành liên quan đến việc sử dụng rivaroxaban (xem mục **Tác dụng không mong muốn**). Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất gặp phải những phản ứng sớm như sau trong quá trình điều trị: khởi phát của phản ứng xảy ra ở phần lớn các trường hợp trong những tuần đầu điều trị. Nên ngừng dùng rivaroxaban khi phản ứng trên da

trở nên nghiêm trọng (ví dụ: lan rộng, dữ dội và/hoặc phỏng rộp), hoặc bất kỳ dấu hiệu mẫn cảm nào khác kèm theo tổn thương niêm mạc.

#### Thông tin về tá dược

Thuốc có chứa lactose. Không nên dùng thuốc cho các bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Thuốc này có chứa dưới 1mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

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

#### Chất ức chế CYP3A4 và P-gp

Dùng đồng thời rivaroxaban với ketoconazole (400 mg x 1 lần/ngày) hoặc ritonavir (600 mg x 2 lần/ngày) dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban tăng 2,6 lần/2,5 lần và  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban tăng 1,7 lần/1,6 lần, gia tăng đáng kể tác dụng dược lực học, có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với thuốc kháng nấm azol như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol hoặc các chất ức chế protease HIV. Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Các hoạt chất chỉ ức chế mạnh một trong các con đường thải trừ rivaroxaban, hoặc CYP3A4 hoặc P-gp, được cho là sẽ làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Ví dụ, clarithromycin (500 mg x 2 lần/ngày), được coi là chất ức chế CYP3A4 mạnh và chất ức chế P-gp trung bình, dẫn đến tăng 1,5 lần AUC trung bình và tăng 1,4 lần  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban. Tương tác với clarithromycin có thể không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. (Đối với bệnh nhân suy thận: xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Erythromycin (500 mg x 3 lần/ngày), ức chế vừa phải CYP3A4 và P-gp, dẫn đến tăng 1,3 lần AUC và  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban. Tương tác với erythromycin có thể không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, erythromycin (500 mg x 3 lần/ngày) làm tăng 1,8 lần AUC trung bình và tăng 1,6 lần  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban khi so sánh với những người có chức năng thận bình thường. Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban gấp 2 lần và  $C_{max}$  của rivaroxaban tăng gấp 1,6 lần so với những người có chức năng thận bình thường. Tác dụng của erythromycin phụ thuộc vào tình trạng suy thận (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Fluconazol (400 mg x 1 lần/ngày), được coi là chất ức chế CYP3A4 vừa phải, làm tăng 1,4 lần AUC trung bình và tăng 1,3 lần  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban. Tương tác với fluconazol có thể không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. (Đối với bệnh nhân suy thận: xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

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

#### Thuốc chống đông máu

Sau khi dùng kết hợp enoxaparin (40 mg liều duy nhất) với rivaroxaban (10 mg liều duy nhất), tác dụng phụ trên hoạt tính của kháng yếu tố Xa đã được quan sát thấy mà không có bất kỳ tác dụng bổ sung nào trên các xét nghiệm đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng đến dược động học của rivaroxaban.

Do nguy cơ chảy máu tăng cao, cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác (xem mục **Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

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

Không quan sát thấy sự kéo dài thời gian chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng sau khi dùng đồng thời rivaroxaban (15 mg) và 500 mg naproxen. Tuy nhiên, có thể có những người có phản ứng được lực học rõ rệt hơn.

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

Clopidogrel (liều khởi đầu 300 mg sau đó là liều duy trì 75 mg) không cho thấy tương tác được động học với rivaroxaban (15 mg) nhưng sự gia tăng thời gian chảy máu có liên quan được quan sát thấy ở một nhóm nhỏ bệnh nhân không liên quan đến 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 chất ức chế kết tập tiểu cầu vì những sản phẩm thuốc này thường làm tăng nguy cơ chảy máu (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

#### SSRI/SNRI

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

#### Warfarin

Chuyển đổi bệnh nhân từ sử dụng thuốc đối kháng vitamin K warfarin (INR 2,0 đến 3,0) sang rivaroxaban (20 mg) hoặc từ rivaroxaban (20 mg) sang warfarin (INR 2,0 đến 3,0) làm tăng thời gian prothrombin/INR (Neoplastin) nhiều hơn so với bổ sung (có thể quan sát thấy các giá trị INR riêng lẻ lên đến 12), trong khi đối với những tác động trên aPTT thì sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa và tiềm năng thrombin nội sinh có tác dụng cộng thêm.

Nếu muốn kiểm tra tác dụng được lực học của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi, có thể sử dụng hoạt tính kháng yếu tố Xa, PiCT, và Heptest vì những thử nghiệm này không bị ảnh hưởng bởi warfarin. Vào ngày thứ tư sau liều warfarin cuối cùng, tất cả các xét nghiệm (bao gồm PT, aPTT, sự ức chế của hoạt tính của yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh tác dụng của rivaroxaban.

Nếu muốn kiểm tra tác dụng được lực học của warfarin trong thời gian chuyển đổi, việc đo lường INR có thể được sử dụng tại  $C_{trough}$  của rivaroxaban (24 giờ sau khi uống liều rivaroxaban trước đó) vì thử nghiệm này bị ảnh hưởng rất ít bởi rivaroxaban tại thời điểm này.

Không có tương tác được động học nào được ghi nhận giữa warfarin và rivaroxaban.

#### Chất cảm ứng CYP3A4

Sử dụng đồng thời rivaroxaban với rifampicin là chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh dẫn đến giảm gần 50% AUC trung bình của rivaroxaban, song song với việc giảm tác dụng được lực học của nó. Việc sử dụng đồng thời rivaroxaban với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (ví dụ như 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 cảm ứng CYP3A4 mạnh trừ khi bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

#### Các liệu pháp đồng thời khác

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

Không quan sát thấy tương tác có liên quan về mặt lâm sàng với thức ăn (xem mục **Cách dùng, liều dùng**).

#### Thông số phòng thí nghiệm

Các thông số đông máu (ví dụ: PT, aPTT, HepTest) bị ảnh hưởng như đã biết do phương thức hoạt động của rivaroxaban (xem mục **Đặc tính dược lực học**).

### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

#### Phụ nữ có thai

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản (xem mục **Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**). Do khả năng gây độc cho sinh sản, nguy cơ chảy máu nội tại và bằng chứng cho thấy rivaroxaban đi qua nhau thai, rivaroxaban bị chống chỉ định trong thời kỳ mang thai (xem mục **Chống chỉ định**).

Phụ nữ có kế hoạch sinh con nên tránh mang thai trong khi điều trị bằng rivaroxaban.

#### Phụ nữ đang cho con bú

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được xác định ở phụ nữ đang cho con bú. Dữ liệu từ động vật cho thấy rivaroxaban được tiết vào sữa. Do đó, rivaroxaban được chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú (xem mục **Chống chỉ định**). Phải đưa ra quyết định ngừng cho con bú hay ngừng/bỏ điều trị.

#### Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu cụ thể nào với rivaroxaban ở người được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột đực và cái, không thấy ảnh hưởng nào (xem mục **Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**).

### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

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

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

#### Tóm tắt hồ sơ tính an toàn

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

Tổng thể, có 69.608 bệnh nhân người lớn trong 19 nghiên cứu pha III và 488 bệnh nhân trẻ em trong 2 nghiên cứu pha II và 2 nghiên cứu pha III đã được sử dụng rivaroxaban.

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

Chỉ định	Số bệnh nhân*	Tổng liều hàng ngày	Thời gian điều trị tối đa
Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng tự chọn	6.097	10 mg	39 ngày
Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân bị bệnh nội khoa	3.997	10 mg	39 ngày
Điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát	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 VTE và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh và trẻ em ở độ tuổi dưới 18 tuổi sau khởi đầu điều trị chống đông máu tiêu chuẩn	329	Liều điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể để đạt được mức tiếp xúc tương tự như ở người lớn được điều trị DVT với 20mg rivaroxaban x 1 lần/ngày.	12 tháng
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim	7.750	20 mg	41 tháng
Phòng ngừa biến cố huyết khối ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp (ACS)	10.225	5 mg hoặc 10 mg tương ứng, dùng đồng thời với ASA hoặc ASA cộng với clopidogrel hoặc ticlopidin	31 tháng
Phòng ngừa các biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân CAD/PAD	18.244	5 mg phối hợp với ASA hoặc 10 mg đơn lẻ	47 tháng
	3.256**	5 mg phối hợp với ASA	42 tháng
* Bệnh nhân uống ít nhất một liều rivaroxaban ** Từ nghiên cứu VOYAGER PAD			

Các phản ứng có hại được báo cáo phổ biến nhất ở bệnh nhân dùng rivaroxaban là chảy máu (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và 'Mô tả các phản ứng có hại được chọn' bên dưới) (Bảng 2). Các trường hợp chảy máu được báo cáo nhiều nhất là chảy máu cam (4,5%) và xuất huyết đường tiêu hóa (3,8%).

**Bảng 2: Tỷ lệ các biến cố chảy máu\* và thiếu máu ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban trong các nghiên cứu giai đoạn III đã hoàn thành**

Chỉ định	Chảy máu	Thiếu máu
Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng	6,8% bệnh nhân	5,9% bệnh nhân
Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân bị bệnh nội khoa	12,6% bệnh nhân	2,1% bệnh nhân
Điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát	23% bệnh nhân	1,6% bệnh nhân
Điều trị VTE và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh và trẻ em ở độ tuổi dưới 18 tuổi sau khởi đầu điều trị chống đông máu tiêu chuẩn	39,5% bệnh nhân	4,6% bệnh nhân
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim	28/100 bệnh nhân	2,5/100 bệnh nhân
Phòng ngừa biến cố huyết khối ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp (ACS)	22/100 bệnh nhân	1,4/100 bệnh nhân
Phòng ngừa các biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân CAD/PAD	6,7/100 bệnh nhân	0,15/100 bệnh nhân**
	8,38/100 bệnh nhân <sup>#</sup>	0,74/100 bệnh nhân*** <sup>#</sup>
* Đối với tất cả các nghiên cứu về rivaroxaban, tất cả các trường hợp chảy máu đều được thu thập, báo cáo và xử lý ** Trong nghiên cứu COMPASS, tỷ lệ thiếu máu thấp do áp dụng phương pháp tiếp cận chọn lọc để thu thập các tác dụng phụ. *** Áp dụng cách tiếp cận có chọn lọc để thu thập các biến cố bất lợi. # Từ nghiên cứu VOYAGER PAD		

Bảng danh sách các phản ứng có hại

Tần suất của các phản ứng có hại được báo cáo với rivaroxaban được tóm tắt trong Bảng 3 dưới đây theo nhóm cơ quan hệ thống (trong MedDRA) và theo tần suất.

Tần suất được định nghĩa là: rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ); phổ biến ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); không phổ biến ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ); rất hiếm ( $< 1/10.000$ ); không được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

**Bảng 3: Tất cả các phản ứng có hại được báo cáo ở bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng pha III hoặc thông qua việc sử dụng thuốc sau khi đưa ra thị trường \* và trong 2 nghiên cứu pha II và 2 nghiên cứu pha III ở bệnh nhân trẻ em.**

Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm	Rất hiếm	Không được biết
<b>Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu</b>				
Thiếu máu (bao gồm các thông số phòng thí nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu (bao gồm số lượng tiểu cầu tăng) <sup>A</sup> , giảm tiểu cầu			
<b>Rối loạn hệ thống miễn dịch</b>				
	Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch và phù dị ứng		Phản ứng phản vệ bao gồm cả sốc phản vệ	
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>				
Chóng mặt, nhức 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, hờ ra máu				
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>				
Chảy máu nướu răng, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm cả xuất huyết trực tràng), đau bụng và khó tiêu, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy <sup>A</sup> , nôn mửa <sup>A</sup>	Khô miệng			
<b>Rối loạn gan mật</b>				
Tăng transaminase	Suy gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng GGT <sup>A</sup>	Vàng da, bilirubin liên hợp tăng (có hoặc không đồng thời 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 không phổ biến), phát ban, 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 các chi <sup>A</sup>	Tụ máu khớp	Xuất huyết cơ		Hội chứng chèn ép khoang thứ phát sau chảy máu
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>				
Xuất huyết đường tiết niệu (bao gồm đái ra máu và rong kinh <sup>B</sup> ), suy thận (bao gồm creatinin máu tăng, urê máu tăng)				Suy thận/suy thận cấp thứ phát sau chảy máu đủ để gây giảm tưới máu
<b>Các rối loạn chung và tình trạng khu vực sử dụng</b>				
Sốt <sup>A</sup> , phù ngoại vi, giảm sức mạnh và năng lượng chung (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)	Cảm thấy không khỏe (bao gồm cả khó chịu)	Phù cục bộ <sup>A</sup>		
<b>Kiểm tra</b>				
	Tăng LDH <sup>A</sup> , Tăng lipase <sup>A</sup> , Tăng amylase <sup>A</sup>			
<b>Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng</b>				
Xuất huyết sau phẫu thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật và xuất huyết vết thương), vết bầm, tiết dịch vết thương <sup>A</sup>		Pseudoaneurysm mạch máu <sup>C</sup>		
<sup>A</sup> : quan sát thấy trong phòng ngừa VTE ở bệnh nhân người lớn trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng <sup>B</sup> : quan sát thấy trong điều trị DVT, PE và ngăn ngừa tái phát rất phổ biến ở phụ nữ <55 tuổi <sup>C</sup> : quan sát thấy không phổ biến trong phòng ngừa biến cố huyết khối ở bệnh nhân sau ACS (sau can thiệp mạch vành qua da) * Một cách tiếp cận chọn lọc được xác định trước để thu thập thông tin về các phản ứng bất lợi đã được áp dụng trong các nghiên cứu chọn lọc pha III. Tỷ lệ phản ứng bất lợi không tăng và không có phản ứng bất lợi mới nào được xác định sau khi phân tích các nghiên cứu này.				

#### Mô tả các phản ứng bất lợi được chọn

Do phương thức tác dụng được lý, việc sử dụng rivaroxaban có thể làm tăng nguy cơ chảy máu ẩn hoặc chảy máu quá mức từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng (bao gồm cả dẫn đến tử vong) sẽ khác nhau tùy theo vị trí và mức độ chảy máu và/hoặc thiếu máu (xem "*Xử trí chảy máu*" trong mục **Quá liều**). Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (tức là chảy máu cam, lợi, đường tiêu hóa, đường tiết niệu bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc tăng kinh nguyệt) và thiếu máu được thấy thường

xuyên hơn khi điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ, cần làm xét nghiệm hemoglobin/hematocrit để phát hiện chảy máu ẩn và định lượng mức độ chảy máu quá mức liên quan trên lâm sàng. Nguy cơ chảy máu có thể tăng lên ở một số nhóm bệnh nhân nhất định, ví dụ: những bệnh nhân bị tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát được và/hoặc đang điều trị các bệnh đồng thời có ảnh hưởng đến quá trình cầm máu (xem “*Nguy cơ xuất huyết*” trong mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Rong kinh có thể nhiều hơn và/hoặc kéo dài. Các biến chứng xuất huyết có thể biểu hiện như suy nhược, xanh xao, chóng mặt, nhức đầu hoặc sưng tấy không rõ nguyên nhân, khó thở và sốc không rõ nguyên nhân. Trong một số trường hợp do hậu quả của thiếu máu, các triệu chứng của thiếu máu cục bộ ở tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được quan sát thấy.

Các biến chứng đã biết thứ phát sau chảy máu nặng 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 bệnh ở bệnh nhân kháng đông.

### Bệnh nhân nhi

#### *Điều trị VTE và ngăn ngừa tái phát VTE*

Đánh giá độ an toàn ở trẻ em và thanh thiếu niên dựa trên dữ liệu an toàn từ hai nghiên cứu nhân mở có kiểm soát hoạt chất giai đoạn II và một nghiên cứu giai đoạn III ở bệnh nhi từ sơ sinh đến dưới 18 tuổi. Các phát hiện về tính an toàn nhìn chung tương tự nhau giữa rivaroxaban và thuốc so sánh ở các nhóm tuổi trẻ em khác nhau. Nhìn chung, đặc điểm an toàn ở 412 trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng rivaroxaban tương tự như đặc điểm quan sát được ở người lớn và nhất quán giữa các phân nhóm tuổi, mặc dù việc đánh giá còn hạn chế ở số lượng nhỏ bệnh nhân.

Ở bệnh nhi, nhức đầu (rất phổ biến, 16,7%), sốt (rất phổ biến, 11,7%), chảy máu cam (rất phổ biến, 11,2%), nôn mửa (rất phổ biến, 10,7%), nhịp tim nhanh (thường gặp, 1,5%), tăng bilirubin (phổ biến, 1,5%) và bilirubin liên hợp tăng (không phổ biến, 0,7%) được báo cáo thường xuyên hơn so với người lớn. Phù hợp với dân số trưởng thành, rong kinh được quan sát thấy ở 6,6% (phổ biến) thanh thiếu niên nữ sau khi có kinh. Tình trạng giảm tiểu cầu được quan sát sau khi đưa thuốc ra thị trường ở người trưởng thành là phổ biến (4,6%) trong các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em. Các phản ứng bất lợi của thuốc ở bệnh nhi chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình.

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Các trường hợp quá liều lên đến 1.960 mg đã được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận các biến chứng chảy máu hoặc các phản ứng bất lợi khác (xem mục “*Xử trí chảy máu*”). Do hấp thu hạn chế, dự kiến sẽ có một hiệu ứng trần mà không tăng nồng độ trung bình trong huyết tương ở liều siêu trị liệu 50mg rivaroxaban hoặc cao hơn.

Hiện có một loại thuốc hóa giải đặc hiệu (andexanet alfa) đối kháng tác dụng dược lực học của rivaroxaban (tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của andexanet alfa)

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

#### Xử trí chảy máu

Nếu biến chứng chảy máu xảy ra ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, nên trì hoãn việc dùng rivaroxaban tiếp theo hoặc ngừng điều trị khi thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 đến 13 giờ (xem mục **Đặc tính dược động học**). Xử trí tùy theo cá nhân dựa trên mức độ nghiêm trọng và vị trí xuất huyết. Có thể điều trị triệu chứng khi cần thiết, chẳng hạn như băng ép cơ học (ví dụ như chảy máu cam nặng), cầm máu bằng phẫu thuật với các thủ thuật kiểm soát chảy máu, bù dịch và 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 rối loạn đông máu kèm theo) hoặc tiểu cầu.

Nếu không thể kiểm soát chảy máu bằng các biện pháp trên, có thể cân nhắc hoặc dùng thuốc hóa giải đặc hiệu ức chế tác nhân Xa (andexanet alfa) đối kháng tác dụng dược lực học của rivaroxaban, hoặc một thuốc đông máu cụ thể, chẳng hạn như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin cô đặc được hoạt hóa (APCC) hoặc yếu tố tái tổ hợp VIIa (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện có

rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng các sản phẩm thuốc này ở những người dùng rivaroxaban. Khuyến cáo cũng dựa trên dữ liệu phi lâm sàng hạn chế. Việc định lượng lại yếu tố VIIa tái tổ hợp sẽ được cân nhắc và chuẩn độ tùy thuộc vào tình trạng cải thiện chảy máu. Tùy thuộc vào tình trạng sẵn có của địa phương, nên tham khảo ý kiến của chuyên gia đông máu trong trường hợp chảy máu nhiều (xem mục **Đặc tính dược lực học**).

Protamin sulphat và vitamin K được cho là không ảnh hưởng đến hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban. Có ít kinh nghiệm với acid tranexamic và không có kinh nghiệm với acid aminocaproic và aprotinin ở những người dùng rivaroxaban. Không có cơ sở lý luận khoa học về lợi ích cũng như kinh nghiệm về việc sử dụng desmopressin cầm máu toàn thân ở những người dùng rivaroxaban. Do tính liên kết cao với protein huyết tương, rivaroxaban không được cho là có thể thẩm tách được.

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

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

Mã ATC: B01AF01

### Cơ chế tác dụng

Rivaroxaban là một chất ức chế có tính chọn lọc cao yếu tố Xa với sinh khả dụng qua đường uống.

Sự ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn đường nội sinh và ngoại sinh của dòng đông máu, ức chế cả sự hình thành thrombin và sự phát triển của huyết khối. Rivaroxaban đã được chứng minh là không ức chế thrombin (yếu tố II hoạt hóa) và không có tác dụng trên tiểu cầu.

### Tác dụng dược lực học

Ức chế hoạt động yếu tố Xa phụ thuộc vào liều đã được ghi nhận trên người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc vào liều lượng có mối tương quan chặt chẽ gần với nồng độ trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu sử dụng Neoplastin để định lượng. Các thuốc thử khác sẽ cho các kết quả khác nhau. Kết quả PT được biểu thị theo giây, bởi chỉ số INR được định chuẩn và có giá trị cho coumarin và không được sử dụng cho bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác.

Trong một nghiên cứu dược lý học lâm sàng về sự đảo ngược dược lực học của rivaroxaban ở đối tượng người lớn khỏe mạnh (n = 22), ảnh hưởng 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) được đánh giá. PCC gồm 3 yếu tố làm giảm giá trị Neoplastin PT trung bình khoảng 1,0 giây trong vòng 30 phút, so với mức giảm khoảng 3,5 giây được quan sát với PCC 4 yếu tố. Ngược lại, PCC 3 yếu tố có hiệu quả chung mạnh và nhanh hơn trên thay đổi đảo ngược ở nhóm thrombin nội sinh so với PCC 4 yếu tố (xem mục **Quá liều và cách xử trí**).

Thời gian thomboplastin được hoạt hóa từng phần (aPTT) và HepTest cũng bị kéo dài tùy thuộc vào liều dùng; tuy nhiên không khuyến cáo sử dụng các chỉ số này 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 theo quy trình lâm sàng. Tuy nhiên, khi có chỉ định lâm sàng, đo hiệu quả của rivaroxaban có thể được tiến hành bằng thử nghiệm đo nồng độ kháng Xa (xem mục **Đặc tính dược động học**).

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban để điều trị DVT và PE và ngăn ngừa tái phát, phân vị 5/95 đối với PT (Neoplastin) 2 - 4 giờ sau khi uống thuốc (tức là thời điểm có thuốc đạt tác dụng tối đa) đối với 15 mg rivaroxaban hai lần mỗi ngày dao động từ 17 đến 32 giây và cho 20 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày từ 15 đến 30 giây. Tại thời điểm bắt đầu (8-16 giờ sau khi uống thuốc), phân vị 5/95 cho 15 mg hai lần mỗi ngày dao động từ 14 đến 24 giây và cho 20 mg một lần mỗi ngày (18-30 giờ sau khi uống thuốc) từ 13 đến 20 giây.

Ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim dùng rivaroxaban để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống, phân vị 5/95 cho PT (Neoplastin) 1 - 4 giờ sau khi uống thuốc (tức là thời điểm có thuốc đạt tác dụng tối đa) ở những bệnh nhân được điều trị bằng 20 mg ngày một lần dao động từ 14 đến 40 giây và ở bệnh nhân suy thận trung bình được điều trị với 15 mg x 1 lần/ngày từ 10 đến 50 giây.

Ở mức tối đa (16-36 giờ sau khi uống thuốc), phân vị 5/95 ở bệnh nhân được điều trị với 20 mg một lần mỗi ngày dao động từ 12 đến 26 giây và ở những bệnh nhân suy thận trung bình được điều trị với 15 mg một lần mỗi ngày từ 12 đến 26 giây.

#### Bệnh nhân nhi

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

#### Hiệu quả lâm sàng và an toàn

##### Phòng ngừa đột quy và thuyên tắc 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 việc phòng ngừa đột quy và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim.

Trong nghiên cứu ROCKET AF mù đôi quan trọng, 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 chuẩn độ đến INR mục tiêu là 2,5 (phạm vi điều trị 2,0 đến 3,0). Thời gian điều trị trung bình là 19 tháng và thời gian điều trị tổng thể lên đến 41 tháng.

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

Rivaroxaban không thua kém warfarin về tiêu chí gộp chính về đột quy và thuyên tắc hệ thống ngoài thần kinh trung ương. Trong nhóm theo phác đồ điều trị, đột quy hoặc thuyên tắc mạch toàn thân xảy ra ở 188 bệnh nhân dùng rivaroxaban (1,71% mỗi năm) và 241 bệnh nhân dùng warfarin (2,16% mỗi năm) (HR 0,79; 95% CI, 0,66 – 0,96; P <0,001 với so sánh không kém hơn). Trong số tất cả các bệnh nhân ngẫu nhiên được phân tích theo ITT, các biến cố chính xảy ra ở 269 người dùng rivaroxaban (2,12% mỗi năm) và 306 người dùng warfarin (2,42% mỗi năm) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 – 1,03; P <0,001 với so sánh không kém hơn; P = 0,117 với so sánh vượt trội). Kết quả cho các tiêu chí phụ được kiểm tra theo thứ tự phân cấp trong phân tích ITT được hiển thị trong Bảng 4.

Trong số các bệnh nhân trong nhóm warfarin, giá trị INR nằm trong phạm vi điều trị (2,0 đến 3,0), trung bình là 55% thời gian (trung vị, 58%; khoảng giữa các phần tư, 43 đến 71). Ảnh hưởng của rivaroxaban không khác nhau ở mức TTR trung tâm (Thời gian trong phạm vi INR mục tiêu là 2,0 – 3,0) trong các phần tư có kích thước bằng nhau (P = 0,74 đối với tương tác). Trong phần tư cao nhất theo trung tâm, tỷ lệ nguy cơ Hazard (HR) với rivaroxaban so với warfarin là 0,74 (95% CI, 0,49 – 1,12).

Tỷ lệ biến cố đối với kết quả an toàn chính (các biến cố chảy máu liên quan đến lâm sàng nghiêm trọng và không nghiêm trọng) là tương tự nhau đối với cả hai nhóm điều trị (xem Bảng 5).

**Bảng 4: Kết quả hiệu quả từ giai đoạn III ROCKET AF**

Nhóm nghiên cứu	Phân tích hiệu quả ITT ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim
-----------------	---

Liều điều trị	Rivaroxaban 20 mg 1 lần/ ngày (15 mg 1 lần/ ngày ở bệnh nhân suy thận trung bình) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Warfarin đã 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)	Giá trị p của HR (95% CI), kiểm tra cho so sánh vượt trội
Đột quỵ, thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Đột quỵ, thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương và tử vong do bệnh mạch máu	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Đột quỵ, thuyên tắc mạch toàn thân ngoài thần kinh trung ương, tử vong do mạch máu và nhồi máu cơ tim	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Đột quỵ	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Nhồi máu cơ tim	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

**Bảng 5: Kết quả an toàn từ giai đoạn III ROCKET AF**

Nhóm nghiên cứu	Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý 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 đã 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)	Giá trị p của HR (95% CI)
Biến cố chảy máu liên quan về mặt lâm sàng nghiêm trọng và không nghiêm trọng	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Biến cố chảy máu nghiêm trọng	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Chết vì chảy máu *	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Chảy máu cơ quan nghiêm trọng *	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Xuất huyết nội sọ *	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Giảm hemoglobin *	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019

Truyền 2 hoặc nhiều đơn vị hồng cầu hoặc máu toàn phần đóng gói *	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Biến cố chảy máu liên quan về mặt lâm sàng không nghiêm trọng	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Từ vong do mọi nguyên nhân	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073
a) Dân số an toàn, đang điều trị * Có ý nghĩa quan trọng			

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

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

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

#### *Bệnh nhân đang điều trị sốc điện chuyển nhịp*

Một nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên, nhân mới, đa trung tâm, thăm dò có đánh giá mù tiêu chí (X-VERT) đã được thực hiện trên 1.504 bệnh nhân (không hoặc đã được điều trị thuốc chống đông đường uống) bị rung nhĩ không do bệnh van tim được chỉ định sốc điện chuyển nhịp, so sánh rivaroxaban với liều điều chỉnh kháng vitamin K (tỷ lệ 2:1), để phòng ngừa các biến cố tim mạch. Biện pháp chuyển nhịp gồm chuyển nhịp qua siêu âm qua thực quản TEE (1-5 ngày trước điều trị) hoặc chuyển nhịp quy ước (ít nhất 3 tuần trước điều trị). Tiêu chí hiệu quả chính (gồm tất cả các dạng đột quỵ, cơn thoáng thiếu máu não, tắc mạch hệ thống không phải thần kinh trung ương, nhồi máu cơ tim và tử vong tim mạch) xảy ra ở 5 bệnh nhân (0,5%) ở nhóm rivaroxaban (n=978) và 5 (1,0%) ở nhóm kháng vitamin K (n=492; RR 0,50; CI 95% 0,15-1,73; nhóm dự kiến điều trị đã điều chỉnh). Tiêu chí an toàn chính (xuất huyết nặng) xảy ra ở 6 bệnh nhân (0,6%) ở nhóm rivaroxaban (n=988) và 4 (0,8%) ở nhóm kháng vitamin K (n=499); (RR 0,76; CI 95% 0,21-2,67, nhóm an toàn). Nghiên cứu thăm dò này cho thấy hiệu quả và an toàn tương đương giữa rivaroxaban và kháng vitamin K ở bệnh nhân chuyển nhịp.

#### *Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim điều trị PCI đặt stent*

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhân mới, đa trung tâm (PIONEER AF-PCI) được thực hiện trên 2.124 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim đã trải qua PCI có đặt stent do bệnh xơ vữa động mạch nguyên phát để so sánh mức độ an toàn của hai phác đồ rivaroxaban và một phác đồ VKA. Các bệnh

nhân được chỉ định ngẫu nhiên theo kiểu 1:1:1 áp dụng liệu pháp tổng thể kéo dài 12 tháng. Bệnh nhân có tiền sử đột quỵ hoặc TIA được 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) cộng với chất ức chế P2Y12. Nhóm 2 dùng rivaroxaban 2,5 mg hai lần mỗi ngày cộng với DAPT (liệu pháp kháng kết tập tiểu 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 là rivaroxaban 15 mg (hoặc 10 mg đối với đối tượng có độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) ngày 1 lần cộng với ASA liều thấp. Nhóm 3 được điều chỉnh liều VKA cộng với DAPT trong 1, 6 hoặc 12 tháng, sau đó là VKA điều chỉnh liều cộng với ASA liều thấp.

Tiêu chí an toàn chính, các biến cố chảy máu có ý nghĩa lâm sàng, lần lượt xảy ra ở 109 (15,7%), 117 (16,6%) và 167 (24,0%) đối tượng trong nhóm 1, nhóm 2 và nhóm 3 (HR 0,59; KTC 95% 0,470-0,76; p <0,001 và HR 0,63; KTC 95% 0,50-0,80; p <0,001, tương ứng). Điểm cuối phụ (tổng hợp các biến cố tim mạch tử vong do tim mạch, NMCT hoặc đột quỵ) lần lượt xảy ra 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 cho thấy giảm đáng kể các biến cố chảy máu có ý nghĩa lâm sàng so với phác đồ VKA ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim đã trải qua PCI có đặt stent.

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

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

Nghiên cứu lâm sàng rivaroxaban được thiết kế để chứng minh hiệu quả của rivaroxaban trong điều trị ban đầu và tiếp tục điều trị DVT và PE cấp tính và ngăn ngừa tái phát.

Hơn 12.800 bệnh nhân đã được nghiên cứu trong bốn thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng giai đoạn III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension và Einstein Choice) và thêm vào đó, một phân tích gộp được xác định trước của các nghiên cứu Einstein DVT và Einstein PE đã được thực hiện. Thời gian điều trị kết hợp tổng thể trong tất cả các nghiên cứu lên đến 21 tháng.

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

Đối với điều trị ban đầu trong 3 tuần của DVT cấp tính, 15 mg rivaroxaban được dùng hai lần mỗi ngày. Tiếp theo là 20 mg rivaroxaban mỗi ngày một lần.

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

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

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

Trong nghiên cứu Einstein Extension, 1.197 bệnh nhân bị 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 điều tra viên. Rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày được so sánh với giả dược.

Nghiên cứu Einstein DVT, PE và Extension đã sử dụng cùng một tiêu chí về hiệu quả chính và phụ tương tự nhau được xác định trước. Tiêu chí chính đánh giá hiệu quả điều trị là VTE tái phát có triệu chứng được định nghĩa là hỗn hợp DVT tái phát hay PE gây tử vong hoặc không gây tử vong. Tiêu

chỉ phụ đánh giá hiệu quả điều trị được định nghĩa là DVT tái phát, PE không gây tử vong và tử vong do mọi nguyên nhân.

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

Tiêu chí chính đánh giá hiệu quả điều trị là VTE tái phát có triệu chứng được định nghĩa là hỗn hợp DVT tái phát hay PE gây tử vong hoặc không gây tử vong.

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

Tỷ lệ xuất hiện tiêu chí đánh giá an toàn chính (các biến cố chảy máu nặng hoặc không nặng về lâm sàng) cũng như tiêu chí phụ đánh giá độ an toàn (biến cố chảy máu nặng) tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị.

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

Nhóm nghiên cứu	3.449 bệnh nhân có triệu chứng huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N=1.731	Enoxaparin/VKA <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 tử vong / tử vong trong đó không loại trừ PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Chảy máu nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng có liên quan về mặt lâm sàng	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Biến cố xuất huyết nặng	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần, sau đó 20 mg x 1 lần/ngày  
b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, chồng chéo và theo sau bởi VKA  
\*  $p < 0,0001$  (không kém hơn so với HR xác định trước là 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (vượt trội)

Trong nghiên cứu Einstein PE (xem Bảng 7), rivaroxaban đã được chứng minh là không kém enoxaparin/VKA về đối với tiêu chí chính đánh giá ( $p = 0,0026$  (kiểm nghiệm cho tính không kém hơn); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Lợi ích lâm sàng thuần xác định trước (kết quả hiệu quả chính cộng với các biến cố chảy máu lớn) được báo cáo với HR là 0,849 ((95% CI: 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 trong các nhóm có thời gian dự định điều trị là 3, 6 và 12 tháng, tương ứng. Trong nhóm enoxaparin/VKA, không có mối liên hệ rõ ràng giữa mức độ TTR trung bình (Thời gian trong phạm vi INR mục tiêu là 2,0 - 3,0) ở các phân vị có kích thước bằng nhau và tỷ lệ VTE tái phát ( $p = 0,082$  tương tác). Trong phân vị cao nhất theo trung tâm, HR với rivaroxaban so với warfarin là 0,642 (95% CI: 0,277 - 1,484).

Tỷ lệ xuất hiện đối với tiêu chí chính đánh giá độ an toàn (các biến cố chảy máu nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng có liên quan đến lâm sàng) thấp hơn một chút ở nhóm điều trị rivaroxaban (10,3% (249/2412)) so với nhóm điều trị enoxaparin/VKA (11,4% (274/2405)). Tỷ lệ xảy ra tiêu chí phụ đánh giá (biến cố chảy máu 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 % CI: 0,308 - 0,789).

**Bảng 7: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn EINSTEIN PE giai đoạn III**

Nhóm nghiên cứu Thời gian và liều điều trị	4.832 bệnh nhân PE có triệu chứng cấp tính	
	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 chưa loại trừ được PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Chảy máu nhiều hoặc không nhiều có liên quan về mặt lâm sàng	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Biến cố xuất huyết nặng	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg hai lần mỗi ngày trong 3 tuần, sau đó 20mg một lần mỗi ngày  
b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, được sử dụng cùng với VKA và tiếp theo là VKA  
\* $p < 0,0026$  (không kém hơn HR xác định trước là 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Một phân tích tổng hợp xác định trước về kết quả của các nghiên cứu Huyết khối tĩnh mạch sâu và Thuyên tắc phổi Einstein đã được thực hiện (xem Bảng 8).

**Bảng 8: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ phân tích tổng hợp Einstein DVT và Einstein PE giai đoạn III**

Nhóm nghiên cứu Thời gian và liều điều trị	8.281 bệnh nhân mắc thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu có triệu chứng cấp tính	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N = 4.150	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N = 2.413
VTE tái phát có triệu chứng*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
PE tái phát có triệu chứng	43 (1,0%)	38 (0,9%)

DVT tái phát có triệu chứng	32 (0,8%)	45 (1,1%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE tử vong/ tử vong khi chưa loại trừ được PE	14 (0,4%)	13 (0,3%)
Chảy máu nhiều hoặc không nhiều có liên quan về mặt lâm sàng	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Biến cố xuất huyết nặng	40 (1,0%)	72 (1,7%)
a) Rivaroxaban 15 mg hai lần mỗi ngày trong 3 tuần, sau đó 20mg một lần mỗi ngày b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, được sử dụng cùng với VKA và tiếp theo là VKA *p<0,0001 (không thua kém HR xác định trước là 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)		

Lợi ích lâm sàng thuần xác định trước (kết quả hiệu quả chính cộng với các biến cố chảy máu nghiêm trọng) của phân tích tổng hợp được báo cáo với nhịp tim là 0,771 ((95% CI: 0,614 - 0,967), giá trị p danh nghĩa p = 0,0244).

Trong nghiên cứu Einstein Extension (xem Bảng 9), rivaroxaban vượt trội hơn so với giả dược về tiêu chí chính và phụ hiệu quả. Đối với kết quả chính đánh giá độ an toàn (các tai biến xuất huyết nghiêm trọng), tỷ lệ mắc bệnh cao hơn không có ý nghĩa về số lượng ở những bệnh nhân được điều trị với rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ ngày so với giả dược. Tiêu chí phụ đánh giá độ an toàn (các biến cố chảy máu nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng có liên quan đến lâm sàng) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ ngày cao hơn so với giả dược.

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

Nhóm nghiên cứu	1.197 bệnh nhân tiếp tục điều trị và ngăn ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 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 (0,3%)	13 (2,2%)
DVT tái phát có triệu chứng	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE tử vong/ tử vong khi chưa loại trừ được PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Biến cố xuất huyết nghiêm trọng	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Chảy máu không nghiêm trọng có liên quan về mặt lâm sàng	32 (5,4%)	7 (1,2%)
<sup>a)</sup> Rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày *p<0,0001 (vượt trội); HR: 0,185 (0,087 – 0,393)		

Trong nghiên cứu Einstein Choice (xem Bảng 10). Rivaroxaban 20 mg và 10 mg đều vượt trội acid acetylsalicylic 100 mg về tiêu chí chính đánh giá hiệu quả. Tiêu chí chính đánh giá độ an toàn (các biến cố chảy máu nghiêm trọng) là tương tự đối với 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 độ an toàn từ nghiên cứu Einstein Choice giai đoạn III**

Nhóm nghiên cứu	3.396 bệnh nhân tiếp tục ngăn ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát
-----------------	---

Liều lượng 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 vị [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 trong đó PE không thể loại trừ	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
VTE tái phát có triệu chứng, MI, đột quỵ, hoặc thuyên tắc ngoài hệ thần kinh trung ương	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Biến cố xuất huyết nghiêm trọng	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Chảy máu không nghiêm trọng có liên quan về mặt lâm sàng	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
VTE tái phát có triệu chứng hoặc chảy máu nghiêm trọng (lợi ích lâm sàng thuần)	23 (2,1%)*	17 (1,5%)*+	53 (4,7%)
* p <0,001 (vượt trội) Rivaroxaban 20 mg 1 lần/ ngày so với ASA 100 mg 1 lần/ ngày; HR = 0,34 (0,20-0,59)			
** p <0,001 (vượt trội) Rivaroxaban 10 mg 1 lần/ ngày so với ASA 100 mg 1 lần/ ngày; HR = 0,26 (0,14-0,47)			
+ Rivaroxaban 20 mg 1 lần/ ngày so 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 so 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, một nghiên cứu đoàn hệ nhân mở (XALIA) tiền cứu, không can thiệp, với đánh giá kết quả trung tâm bao gồm VTE tái phát, chảy máu nghiêm trọng và tử vong đã được tiến hành. 5.142 bệnh nhân DVT cấp tính đã được đưa vào nghiên cứu tính an toàn của rivaroxaban khi sử dụng lâu dài so với liệu pháp chống đông máu tiêu chuẩn trong thực hành lâm sàng. Tỷ lệ chảy máu nghiêm trọng, 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 các đặc điểm cơ bản của bệnh nhân bao gồm tuổi tác, ung thư và suy thận. Một phân tích phân tầng điểm xu hướng được xác định trước đã được sử dụng để điều chỉnh sự khác biệt cơ bản do lường được nhưng sự nhiễu còn lại có thể ảnh hưởng đến kết quả. Tỷ số HR điều chỉnh so sánh rivaroxaban và chế độ chăm sóc tiêu chuẩn đối với biến cố chảy máu nghiêm trọng, VTE tái phát và tử vong do mọi nguyên nhân tương ứng là 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) và 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

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

Trong một nghiên cứu không can thiệp, sau cấp phép, trên hơn 40.000 bệnh nhân không có tiền sử ung thư từ bốn quốc gia, rivaroxaban đã được kê đơn để điều trị hoặc phòng ngừa DVT và PE. Tỷ lệ biến cố trên 100 bệnh nhân/năm đối với các biến cố thuyên tắc huyết khối/thuyên tắc huyết khối có triệu chứng/rõ ràng trên lâm sàng dẫn đến nhập viện dao động từ 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) ở Anh đến 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) ở Đức. Chảy máu dẫn đến nhập viện xảy ra với tỷ lệ biến cố trên 100 bệnh nhân-năm là 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) đối với xuất huyết nội sọ, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) đối

với xuất huyết tiêu hóa, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) đối với chảy máu niệu sinh dục và 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) đối với chảy máu khác.

## Bệnh nhân nhi

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

Tổng cộng có 727 trẻ được xác nhận mắc VTE cấp tính, trong đó 528 trẻ dùng rivaroxaban, đã được nghiên cứu trong 6 nghiên cứu nhi khoa đa trung tâm, nhân mở. Liều 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 DVT trưởng thành được điều trị bằng rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày như đã được xác nhận trong nghiên cứu pha III (xem mục **Đặc tính dược động học**).

Nghiên cứu EINSTEIN Junior giai đoạn III là một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng trên 500 bệnh nhi (từ sơ sinh đến < 18 tuổi) được xác nhận mắc VTE cấp tính. 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.

Chỉ số VTE được phân loại là VTE liên quan đến ống thông tĩnh mạch trung tâm (CVC-VTE; 90/335 bệnh nhân ở nhóm rivaroxaban, 37/165 bệnh nhân ở nhóm đối chứng), huyết khối tĩnh mạch não và xoang (CVST; 74/335 bệnh nhân ở nhóm rivaroxaban, 43/165 bệnh nhân ở nhóm đối chứng) và tất cả các bệnh nhân khác bao gồm DVT và PE (không phải CVC-VTE; 171/335 bệnh nhân ở nhóm rivaroxaban, 85/165 bệnh nhân ở nhóm đối chứng). Biểu hiện phổ biến nhất của huyết khối chi số ở trẻ em từ 12 đến < 18 tuổi là không phải CVC-VTE ở 211 trẻ (76,4%); ở trẻ từ 6 đến < 12 tuổi và từ 2 đến < 6 tuổi tỷ lệ CVST lần lượt là 48 (47,5%) và 35 (50,7%); và ở trẻ < 2 tuổi tỷ lệ CVC VTE là 37 trường hợp (68,5%). Không có trẻ < 6 tháng mắc CVST trong nhóm rivaroxaban. 22 bệnh nhân mắc CVST bị nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương (13 bệnh nhân ở nhóm rivaroxaban và 9 bệnh nhân ở nhóm đối chứng).

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

Bệnh nhân được điều trị ban đầu với liều điều trị UFH, LMWH hoặc fondaparinux trong ít nhất 5 ngày và được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 để nhận liều rivaroxaban hoặc nhóm so sánh theo trọng lượng cơ thể (heparin, VKA) trong giai đoạn điều trị chính của nghiên cứu. trong 3 tháng (1 tháng đối với trẻ < 2 tuổi mắc CVC-VTE). Vào cuối giai đoạn điều trị của nghiên cứu chính, xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh thu được ở thời điểm ban đầu sẽ được lập lại nếu khả thi về mặt lâm sàng. Việc điều trị trong nghiên cứu có thể được dừng lại tại thời điểm này hoặc theo quyết định của Người nghiên cứu, tiếp tục kéo dài tổng cộng tối đa 12 tháng (đối với trẻ < 2 tuổi mắc 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 sự kết hợp giữa xuất huyết nặng và xuất huyết không nghiêm trọng có liên quan đến lâm sàng (CRNMB). Tất cả các kết quả về hiệu quả và an toàn đều được đánh giá tập trung bởi một ủy ban độc lập mù quảng về phân bổ điều trị. 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 nhóm dùng rivaroxaban ở 4 trong số 335 bệnh nhân và ở nhóm so sánh ở 5 trong số 165 bệnh nhân. Sự kết hợp giữa xuất huyết nặng và CRNMB đã 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 thực (VTE tái phát có triệu chứng cộng với các biến cố xuất huyết nặng) đã được báo cáo ở nhóm rivaroxaban ở 4 trên 335 bệnh nhân và ở nhóm so sánh ở 7 trên 165 bệnh nhân. Sự bình thường hóa gánh nặng huyết khối khi chụp lại hình ảnh 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 nhìn chung giống nhau 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 cuối đợt điều trị chính**

Biến cố	Rivaroxaban N=335*	Thuốc đối chứng N=165*
---------	-----------------------	---------------------------

VTE tái phát (kết quả chính về hiệu quả)	4 (1,2%, 95% CI 0,4%-3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2%-6,6%)
Hỗn hợp: VTE tái phát có triệu chứng + tình trạng xấu đi không có triệu chứng trên hình ảnh lặp lại	5 (1,5%, 95% CI 0,6%-3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6%-7,6%)
Hỗn hợp: VTE tái phát có triệu chứng + tình trạng xấu đi không có triệu chứng + không thay đổi trên hình ảnh lặp lại	21 (6,3%, 95% CI 4,0%-9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3%-17,4%)
Bình thường trên hình ảnh lặp lại	128 (38,2%, 95% CI 33,0%-43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8%-33,0%)
Hỗn hợp: VTE tái phát có triệu chứng + chảy máu nặng (lợi ích lâm sàng thực)	4 (1,2%, 95% CI 0,4%-3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0%-8,4%)
Thuyên tắc phổi gây tử vong hoặc không gây tử vong	1 (0,3%, 95% CI 0,0%-1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0%-3,1%)

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

**Bảng 12: Kết quả về an toàn khi kết thúc quá trình điều trị chính**

	<b>Rivaroxaban N=329*</b>	<b>Thuốc đối chứng N=162*</b>
Hỗn hợp: Chảy máu nặng + CRNMB (kết quả chính về an toàn)	10 (3,0%, 95% CI 1,6%-5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5%-5,3%)
Chảy máu nặng	0 (0,0%, 95% CI 0,0%-1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2%-4,3%)
Bất kỳ tình trạng chảy máu nào đo điều trị	119 (36,2%)	45 (27,8%)

\* SAF= safety analysis set (bộ phân tích đầy đủ), tất cả trẻ em được chọn ngẫu nhiên và nhận được ít nhất 1 liều thuốc nghiên cứu.

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

#### Bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid dương tính nguy cơ cao gấp ba lần

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, nhân mô, ngẫu nhiên do nghiên cứu viên tài trợ với sự điều chỉnh tiêu chí bị mù, rivaroxaban được so sánh với warfarin ở những bệnh nhân có tiền sử huyết khối, được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid và có nguy cơ cao bị biến cố huyết khối (dương tính với cả 3 xét nghiệm kháng phospholipid: thuốc chống đông máu lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein 1). Thử nghiệm đã kết thúc sớm sau khi thu nhận 120 bệnh nhân do có quá nhiều biến cố trên các bệnh nhân trong nhóm sử dụng rivaroxaban. Thời gian theo dõi trung bình là 569 ngày. 59 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên với rivaroxaban 20 mg (15 mg cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) <50 mL/ phút) và 61 dùng warfarin (INR 2,0-3,0). Các biến cố huyết khối tắc mạch xảy ra ở 12% bệnh nhân ngẫu nhiên dùng rivaroxaban (4 đột quỵ do thiếu máu cục bộ và 3 nhồi máu cơ tim). Không có biến cố nào được báo cáo ở những bệnh nhân ngẫu nhiên dùng warfarin. Chảy máu nghiêm trọng xảy ra ở 4 bệnh nhân (7%) của nhóm rivaroxaban và 2 bệnh nhân (3%) của nhóm warfarin.

#### Nhóm bệnh nhi

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã hoãn yêu cầu gửi kết quả nghiên cứu với rivaroxaban trong một hoặc nhiều nhóm bệnh nhi trong điều trị các biến cố thuyên tắc huyết khối. Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã bỏ yêu cầu nộp kết quả nghiên cứu với rivaroxaban trong tất cả các nhóm bệnh nhi trong việc

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

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

### Hấp thu

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

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

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

Do mức độ hấp thu bị giảm, sinh khả dụng qua đường uống viên 20 mg uống lúc đói chỉ đạt 66%. Khi uống viên rivaroxaban 20 mg cùng với thức ăn, làm tăng AUC trung bình 39% so với khi uống thuốc lúc đói, cho thấy sự hấp thu gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống cao. Rivaroxaban 15 mg và 20 mg được dùng cùng với thức ăn (xem mục **Cách dùng, Liều dùng**).

Dược động học của rivaroxaban gần như tuyến tính khi dùng liều khoảng 15 mg x 1 lần /ngày. Ở liều cao hơn, rivaroxaban cho thấy sự hấp thu hạn chế khi hòa tan với sinh khả dụng giảm và tỷ lệ hấp thu giảm khi tăng liều. Điều này được thể hiện rõ hơn ở trạng thái đói so với trạng thái no.

Sự biến thiên dược động học của rivaroxaban là vừa phải với sự biến thiên giữa các cá thể (CV%) nằm trong khoảng từ 30% đến 40%, ngoại trừ vào ngày phẫu thuật và sau ngày phẫu thuật khi mức độ thay đổi về phơi nhiễm cao (70%).

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

Khả dụng sinh học (AUC và  $C_{max}$ ) có thể so sánh được với rivaroxaban 20 mg dùng đường uống dưới dạng viên nén nghiền nát trộn với nước táo xay nhuyễn hoặc dịch treo trong nước và dùng qua ống thông dạ dày sau bữa ăn lỏng, so với uống cả nguyên viên nén. Với đặc điểm dược lực học tỉ lệ thuận với liều lượng của rivaroxaban, kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho các liều rivaroxaban thấp hơn.

### *Bệnh nhân nhi*

Trẻ em được dùng rivaroxaban dạng viên hoặc hỗn dịch uống trong hoặc ngay sau khi cho ăn hoặc ăn cùng với một lượng chất lỏng thông thường 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 hạt để tạo thành hỗn dịch uống ở trẻ em. Không có sự khác biệt về tốc độ hấp thu cũng như mức độ hấp thu giữa viên nén và hạt đối với công thức hỗn dịch uống. Không có dữ liệu dược động học sau khi tiêm tĩnh mạch cho trẻ em nên chưa rõ sinh khả dụng tuyệt đối của rivaroxaban ở trẻ em. Người ta nhận thấy có sự giảm sinh khả dụng tương đối khi tăng liều (tính bằng mg/kg thể trọng), cho thấy sự hạn chế hấp thu ở liều cao hơn, ngay cả khi dùng cùng với thức ăn. Nên uống viên Rivaroxaban 15 mg trong lúc ăn hoặc cùng với thức ăn (xem mục **Cách dùng, Liều dùng**).

### Phân bố

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

### *Bệnh nhân nhi*

Không có dữ liệu về sự gắn kết đặc hiệu với protein huyết tương của rivaroxaban đối với trẻ em. Không có dữ liệu dược động học sau khi dùng rivaroxaban tiêm tĩnh mạch cho trẻ em.  $V_{ss}$  được ước tính thông qua mô hình dược động học nhóm 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 hàm sinh trắc học, với trung bình là 113 L đối với đối tượng có trọng lượng cơ thể là 82,8kg.

### Chuyển hóa và thải trừ

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

Rivaroxaban được chuyển hóa qua các cơ chế CYP3A4, CYP2J2 và cơ chế không phụ thuộc CYP. Sự phân hủy oxy hóa của gốc morphin và sự thủy phân của các liên kết amide là các vị trí chủ yếu của sự biến đổi sinh học. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, rivaroxaban là một chất nền của các protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và Bcrp (breast cancer resistance protein - 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. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 1 mg, thời gian bán thải khoảng 4,5 giờ. Sau khi dùng đường uống, tốc độ đào thải trở nên hạn chế. Sự thải trừ rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải khoảng 5 - 9 giờ ở người trẻ tuổi và khoảng 11 - 13 giờ ở người cao tuổi.

### Bệnh nhân nhi

Không có dữ liệu trao đổi chất cụ thể cho trẻ em. Không có dữ liệu dược động học sau khi tiêm tĩnh mạch rivaroxaban cho trẻ em. CL được ước tính thông qua mô hình dược động học nhóm 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 hàm sinh trắc học, với 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 của thời gian bán hủy ( $t_{1/2}$ ) được ước tính thông qua mô hình dược động học nhóm giảm theo độ tuổi giảm và dao động từ 4,2 giờ ở thanh thiếu niên đến khoảng 3 giờ ở trẻ em độ tuổi 2-12 tuổi xuống tương ứng còn 1,9 và 1,6 giờ ở trẻ em trong độ tuổi 0,5 đến < 2 tuổi và dưới 0,5 tuổi.

### Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

#### Theo giới tính

Ở người lớn, không có sự khác biệt có liên quan về mặt 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 nồng độ rivaroxaban giữa trẻ nam và trẻ nữ.

#### Người cao tuổi

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

#### Các loại trọng lượng cơ thể khác nhau

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

Ở trẻ em, rivaroxaban được định liều dựa trên trọng lượng cơ thể. Một phân tích thăm dò không cho thấy tác động liên quan của tình trạng thiếu cân hoặc béo phì đối với việc tiếp xúc với rivaroxaban ở trẻ em.

#### Sự khác biệt giữa các dân tộc

Không quan sát thấy sự khác biệt giữa các sắc tộc có liên quan về mặt lâm sàng giữa các bệnh nhân Da trắng, Mỹ gốc Phi, Tây Ban Nha, Nhật Bản hoặc Trung Quốc về dược động học và dược lực học của rivaroxaban.

Một phân tích thăm dò không cho thấy sự khác biệt liên quan giữa các dân tộc về mức độ tiếp xúc với rivaroxaban ở trẻ em Nhật Bản, Trung Quốc hoặc châu Á bên ngoài Nhật Bản và Trung Quốc so với tổng thể trẻ em tương ứng.

#### Suy gan

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

Sự ức chế hoạt động của hệ số Xa tăng gấp 2,6 ở bệnh nhân suy gan trung bình so với người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài thời gian PT tương tự tăng gấp 2,1. Bệnh nhân suy gan trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban dẫn đến mối quan hệ PK/ PD giữa nồng độ và PT cao hơn.

Rivaroxaban được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng, bao gồm cả bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem mục **Chống chỉ định**).

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

#### Suy thận

Sự phơi nhiễm rivaroxaban tăng lên ngược lại với sự giảm chức năng thận được đánh giá qua độ thanh thải creatinin. Ở những người bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin là 50 - 80 ml/phút), trung bình (độ thanh thải creatinin là 30 - 49 ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin là 15-29 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (AUC) đều tăng tương ứng 1,4, 1,5 và 1,6 lần. Sự gia tăng tương ứng về tác dụng được lực học đã rõ ràng hơn. Ở những người suy thận nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế tổng thể hoạt động của hệ số Xa tăng lên lần lượt là 1,5, 1,9 và 2,0 so với những người tình nguyện khỏe mạnh; thời gian kéo dài của PT cũng tăng tương ứng với hệ số 1,3, 2,2 và 2,4. Không có dữ liệu ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml/phút.

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

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

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

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

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban để điều trị DVT cấp tính liều 20 mg x 1 lần/ngày, nồng độ trung bình hình học (khoảng thời gian dự đoán 90%) 2 - 4 giờ và khoảng 24 giờ sau khi dùng liều (dại diện 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 những bệnh nhân bị VTE cấp tính dùng rivaroxaban điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể dẫn đến mức phơi nhiễm tương tự như ở bệnh nhân DVT trưởng thành dùng liều 20 mg một lần mỗi ngày, nồng độ trung bình nhân (khoảng 90%) tại các khoảng thời gian lấy mẫu đại diện gần đúng cho nồng độ tối đa và tối thiểu, trong khoảng thời gian giữa các liều được tóm tắt trong Bảng 13.

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

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

Sau 2,5-4 giờ	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
Sau 20-24 giờ	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<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>		
Sau 2,5-4 giờ	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c		
Sau 10-16 giờ	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>&lt;2 tuổi</b>	<b>N</b>	<b>0,5- &lt;2 tuổi</b>	<b>N</b>	<b>&lt;0,5 tuổi</b>
Sau 0,5-3 giờ	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
Sau 7-8 giờ	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-3,6)
n.c. = not calculated (không được tính toán)								
Các giá trị dưới giới hạn định lượng dưới (LLOQ) được thay thế bằng 1/2 LLOQ để tính toán số liệu thống kê (LLOQ = 0,5 mcg/L).								

#### Mối quan hệ được động học/được lực học

Mối quan hệ được động học/ được lực học (PK/ PD) giữa nồng độ rivaroxaban trong huyết tương và một số điểm cuối PD (ức chế hệ số Xa, PT, aPTT, Heptest) đã được đánh giá sau khi dùng nhiều liều (5 - 30 mg x 2 lần/ ngày). Mối quan hệ giữa nồng độ rivaroxaban và hoạt tính của hệ số Xa được mô tả tốt nhất bằng mô hình  $E_{max}$ . Đối với PT, mô hình mặt phẳng bị 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 đường cơ sở là khoảng 13 giây và độ dốc 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 các đối tượng khỏe mạnh.

#### Nhóm bệnh nhi

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

#### DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính liều đơn, độc tính quang, độc tính di truyền, khả năng gây ung thư và độc tính ở trẻ vị thành niên.

Các tác dụng quan sát được trong các nghiên cứu về độc tính ở liều lặp lại chủ yếu là do hoạt tính được lực học của rivaroxaban được phóng đại. Ở chuột, nồng độ IgG và IgA trong huyết tương tăng được thấy ở các mức độ phơi nhiễm có liên quan về mặt lâm sàng.

Ở chuột, không thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra độc tính sinh sản liên quan đến phương thức tác dụng dược lý của rivaroxaban (ví dụ: biến chứng xuất huyết). Độc tính đối với phơi thai (mất sau khi cấy, sự hóa xương chậm lại/phát triển, gan có nhiều đốm sáng màu) và tỷ lệ mắc các dị tật chung cũng như thay đổi nhau thai gia tăng được quan sát thấy ở nồng độ huyết tương có liên quan về mặt lâm sàng. Trong nghiên cứu trước và sau khi sinh ở chuột, người ta đã quan sát thấy khả năng sống của chuột con bị giảm ở liều lượng gây độc cho các chuột mẹ.

Rivaroxaban đã được thử nghiệm trên chuột con trong thời gian điều trị lên đến 3 tháng bắt đầu từ ngày thứ 4 sau sinh cho thấy sự gia tăng xuất huyết quanh đảo không liên quan đến liều lượng. Không có bằng chứng quan sát được về độc tính cụ thể của cơ quan đích.

#### QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 14 viên nén bao phim.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC**

**Điều kiện bảo quản:** Bảo quản dưới 30<sup>0</sup>C.

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

**Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS

**TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

**Saneca Pharmaceuticals a.s.**

Nitrianska 100 920 27 Hlohovec Slovak Republic (Slovakia)

