

R_x

XERDOXO 10 MG

Rivaroxaban



Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

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

Thành phần dược chất: 10mg Rivaroxaban

Thành phần tá dược: Mannitol; Cellulose, Microcrystalline; Macrogol 8000; Poloxamer 188; Sodium Laurilsulfate; Croscarmellose Sodium; Silica, Colloidal Anhydrous; Sodium Stearyl Fumarate; Coating mixture (Hypromellose 15 cP; Macrogol 4000; Titanium Dioxide, E171; Iron Oxide Red, E172); Water, Purified.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Viên nén bao phim màu nâu đỏ, tròn, hai mặt hơi lồi, có khắc số 10 trên một mặt của viên.

Chỉ định:

Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối.

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

Cách dùng, liều dùng:

➤ *Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối*

- Liều khuyến cáo thông thường:

Liều khuyến cáo để phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong đại phẫu thuật chỉnh hình là một viên nén 10 mg hàng ngày.

- Thời gian điều trị :

Thời gian điều trị phụ thuộc vào nguy cơ của từng bệnh nhân đối với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch được xác định bởi loại phẫu thuật chỉnh hình.

- Đối với bệnh nhân sau khi tiến hành đại phẫu khớp háng, khuyến cáo thời gian điều trị là 5 tuần.
- Đối với bệnh nhân sau khi tiến hành đại phẫu khớp gối, khuyến cáo thời gian điều trị là 2 tuần.

- Cách dùng thuốc và khoảng cách liều

Thuốc dùng đường uống.

Một viên 10mg một lần mỗi ngày.

Thuốc có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Liều khởi đầu nên được dùng trong vòng 6-10 giờ sau phẫu thuật, với điều kiện tình trạng cầm máu được thiết lập.

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, thì có thể nghiền viên thuốc và trộn với nước hoặc thức ăn mềm như nước sốt táo ngay trước khi ăn hay uống.

Viên thuốc được nghiền ra có thể được cho qua ống thông dạ dày. Phải đặt ống thông dạ dày trước khi dùng thuốc. Viên thuốc nghiền ra phải được cho vào một lượng nước nhỏ đổ qua ống thông, sau đó đổ thêm nước (xem phần Đặc tính dược động học).

- Quên liều

Nếu quên một liều, bệnh nhân nên uống thuốc ngay lập tức sau khi nhớ ra và ngày hôm sau phải tiếp tục uống một lần mỗi ngày như lúc trước.

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

- Liều khuyến cáo thông thường:

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

Sau khi hoàn tất 6 tháng điều trị DVT và PE, rivaroxaban 10mg ngày một lần hoặc rivaroxaban 20mg ngày một lần được khuyến cáo sử dụng dựa trên đánh giá nguy cơ tái phát DVT hoặc PE với nguy cơ xuất huyết của mỗi cá nhân.

	Khoảng thời gian	Chế độ liều	Liều tối đa hàng ngày
Điều trị và phòng ngừa DVT hoặc PE tái phát	Ngày 1-21	15mg hai lần mỗi ngày	30mg
	Ngày 22 và những ngày sau đó	20mg một lần mỗi ngày	20mg
Phòng ngừa tái phát DVT hoặc PE	Sau khi hoàn thành điều trị ít nhất 6 tháng đối với DVT hoặc PE	10mg một lần mỗi ngày hoặc 20mg một lần mỗi ngày	10mg hoặc 20mg

Liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo là 30mg trong vòng 3 tuần điều trị đầu tiên.

Trong giai đoạn điều trị tiếp theo, liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo là 20mg.

- Thời gian điều trị :

Việc điều trị nên duy trì nếu vẫn còn nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE).

- Cách dùng thuốc và khoảng cách liều

Thuốc dùng đường uống.

Trong 3 tuần đầu tiên điều trị đợt cấp, dùng rivaroxaban 15mg ngày hai lần.

Sau 3 tuần đầu tiên điều trị, tiếp tục dùng rivaroxaban 20mg ngày một lần.

Sau ít nhất 6 tháng điều trị, dùng rivaroxaban 10mg ngày một lần hoặc rivaroxaban 20mg ngày một lần.

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt viên thuốc, thì có thể nghiền viên thuốc và trộn với nước hoặc thức ăn mềm như nước sốt táo ngay trước khi ăn hay uống.

Viên thuốc được nghiền ra có thể được cho qua ống thông dạ dày. Phải đặt ống thông dạ dày trước khi dùng thuốc. Viên thuốc nghiền ra phải được cho vào một lượng nước nhỏ đổ qua ống thông, sau đó đổ thêm nước (xem phần Đặc tính dược động học).

- **Quên liều:**

Cần tuân thủ chế độ điều trị đã được thiết lập.

Nếu bỏ lỡ một liều trong giai đoạn điều trị 15mg ngày hai lần, bệnh nhân nên dùng rivaroxaban ngay lập tức để đảm bảo lượng 30mg rivaroxaban mỗi ngày. Trong trường hợp này, hai viên 15mg có thể được uống cùng lúc. Bệnh nhân nên tiếp tục dùng đều đặn 15mg ngày hai lần theo khuyến cáo vào ngày hôm sau.

Nếu bỏ lỡ một liều trong giai đoạn điều trị ngày một lần, bệnh nhân nên dùng rivaroxaban ngay lập tức để đảm bảo dùng đúng liều khuyến cáo hàng ngày. Bệnh nhân nên tiếp tục dùng đều đặn liều ngày một lần theo khuyến cáo vào ngày hôm sau.

➤ **Tất cả các chỉ định:** Thông tin bổ sung cho bệnh nhân đặc biệt

- *Bệnh nhân suy giảm chức năng gan*

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

- *Bệnh nhân suy giảm chức năng thận*

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

- Để phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân trưởng thành trải qua phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút) hoặc suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) (xem phần Đặc tính dược động học).

- Để điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút) (Đặc tính dược động học). Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) hoặc nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút): bệnh nhân cần dùng 15mg ngày hai lần trong 3 tuần đầu tiên. Sau đó, khi liều khuyến cáo là 20mg một lần mỗi ngày, nên cân nhắc giảm liều từ 20mg một lần mỗi ngày xuống 15mg một lần mỗi ngày nếu đánh giá thấy nguy cơ xuất huyết ở bệnh nhân lớn hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Việc khuyến cáo sử dụng 15mg dựa trên mô hình dược động học và chưa được nghiên cứu trên lâm sàng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học).

Nếu liều khuyến cáo là 10mg một lần mỗi ngày, không cần điều chỉnh liều so với liều khuyến cáo.

- *Chuyển đổi từ các chất đối kháng Vitamin K (VKA) sang rivaroxaban*

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

Khi bệnh nhân chuyển đổi từ VKA sang rivaroxaban, các giá trị INR sẽ tăng giả sau khi uống rivaroxaban. INR này không có giá trị để đo lường hoạt tính chống đông của rivaroxaban, và vì vậy, không nên sử dụng (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

- *Chuyển từ rivaroxaban sang các chất đối kháng Vitamin K (VKA)*

Có thể xảy ra tình trạng kháng đông không đầy đủ trong thời gian chuyển tiếp từ rivaroxaban sang VKA. Cần đảm bảo tình trạng kháng đông đầy đủ, liên tục trong bất kỳ quá trình chuyển đổi sang thuốc kháng đông thay thế. Cần lưu ý rằng rivaroxaban có thể góp phần vào việc làm cho giá trị INR tăng lên.

Đối với các bệnh nhân chuyển đổi từ rivaroxaban sang VKA, thì nên sử dụng đồng thời rivaroxaban và VKA cho tới khi INR $>2,0$. Trong hai ngày đầu của thời gian chuyển đổi, nên sử dụng liều VKA tiêu chuẩn, tiếp đến là liều VKA dựa trên xét nghiệm INR trước 24h (sau liều dùng rivaroxaban trước đó nhưng trước liều dùng rivaroxaban tiếp theo).

Một khi rivaroxaban bị gián đoạn, có thể tiến hành xét nghiệm INR với mức độ đáng tin cậy trong 24 giờ sau liều dùng cuối cùng (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc và Cách dùng và liều dùng).

- *Chuyển từ các thuốc kháng đông đường tiêm sang rivaroxaban*

Đối với bệnh nhân hiện đang nhận được thuốc chống đông máu đường tiêm, bắt đầu với rivaroxaban 0 đến 2 giờ trước thời gian dùng của thuốc tiêm tiếp theo (ví dụ: các thuốc heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc ở thời điểm ngừng của một loại thuốc tiêm liên tục (ví dụ: heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch).

- *Chuyển từ rivaroxaban sang các thuốc kháng đông dạng tiêm*

Ngừng dùng rivaroxaban và chuyển sang dùng liều đầu tiên thuốc chống kháng đông đường tiêm vào thời gian mà đáng lẽ sẽ dùng liều rivaroxaban tiếp theo.

- *Trẻ em*

Tính an toàn và hiệu quả của viên thuốc ở trẻ em từ 0 đến 18 tuổi chưa được xác định. Dữ liệu không sẵn có. Do vậy, không nên dùng rivaroxaban cho trẻ em dưới 18 tuổi.

- *Người cao tuổi*

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

- *Cân nặng cơ thể*

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

- *Giới tính*

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

- *Sự khác biệt về dân tộc*

Không phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân thuộc các chủng tộc khác nhau.

Chống chỉ định:

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

Bệnh nhân đang xuất huyết nặng trên lâm sàng (ví dụ xuất huyết nội sọ, xuất huyết đường tiêu hóa).

Bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa trên lâm sàng bao gồm những bệnh nhân xơ gan với xếp loại Child Pugh B và C (xem mục Đặc tính dược động học).

Bệnh nhân có tổn thương hoặc có bệnh lý, nếu được xem là một nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng. Điều này có thể bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, xuất hiện khối u ác tính với nguy cơ xuất huyết cao, gần đây có tổn thương não hoặc cột sống, gần đây có phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt, xuất huyết nội sọ gần đây, được biết hoặc nghi ngờ giãn tĩnh mạch thực quản, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch máu hoặc các bất thường mạch máu lớn trong cột sống hoặc nội sọ.

Dùng đồng thời với các thuốc chống đông khác như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v.), các dẫn xuất heparin (fondaparinux,), thuốc chống đông dạng uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban,) trừ các trường hợp đặc biệt trong liệu trình chuyển đổi thuốc kháng đông (xem phần Cách dùng, liều dùng) hoặc khi UFH được sử dụng ở liều lượng cần thiết để duy trì việc mở ống thông động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

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

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

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

Nguy cơ xuất huyết

Cũng giống như các thuốc chống đông khác, những bệnh nhân sử dụng rivaroxaban phải được quan sát cẩn thận với các dấu hiệu xuất huyết. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng trong những chứng bệnh có gia tăng nguy cơ xuất huyết. Phải ngưng dùng rivaroxaban nếu có xuất huyết xảy ra (xem phần Quá liều và cách xử trí).

Trong những nghiên cứu lâm sàng, những xuất huyết niêm mạc (như chảy máu cam, lợi, tiêu hóa, tiết niệu sinh dục bao gồm bất thường âm đạo hoặc tăng chảy máu kinh) và thiếu máu thường được thấy nhiều hơn trong thời gian điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Vì vậy, ngoài theo dõi lâm sàng đầy đủ, thì các test xét nghiệm haemoglobin/haematocrit có thể có giá trị phát hiện xuất huyết bị che lấp và định lượng mức độ ảnh hưởng trên lâm sàng khi xuất huyết rõ ràng, khi được xem là thích đáng.

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

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

Các thuốc dùng đồng thời

Không sử dụng rivaroxaban cho bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống nấm nhóm azole tác dụng toàn thân (như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) hoặc các thuốc chống HIV ức chế protease (ví dụ ritonavir). Các thuốc này ức chế mạnh cả CYP3A4 lẫn P-gp. Vì vậy có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (trung bình cao gấp khoảng 2,6 lần) tới mức có thể dẫn gây tăng nguy cơ xuất huyết trên lâm sàng (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Thuốc chống nấm nhóm azole fluconazole, một chất ức chế CYP3A4 vừa phải, tuy nhiên ít có tác dụng hơn trên sự phơi nhiễm rivaroxaban và có thể được điều trị phối hợp (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Cần thận trọng khi điều trị đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến cầm máu như thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), acid acetylsalicylic (ASA) và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc thuốc ức chế tái thu hồi serotonin có chọn lọc (SSRIs) và thuốc ức chế tái thu hồi serotonin norepinephrine (SNRIs). Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loét đường tiêu hóa, có thể cân nhắc điều trị dự phòng thích hợp (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Suy thận

Thận trọng khi sử dụng rivaroxaban cho bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine 30 - 49ml/phút) có sử dụng đồng thời các thuốc có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Nồng độ rivaroxaban huyết tương có thể tăng đáng kể ở bệnh nhân suy thận nặng (trung bình gấp 1,6 lần), dẫn tới tăng nguy cơ xuất huyết. Nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân có CrCl 15-29mL/phút. Không khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân có CrCl < 15mL/phút (xem mục Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược động học).

Do còn chưa có đầy đủ dữ liệu lâm sàng, cần thận trọng khi sử dụng rivaroxaban cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30-15 ml/phút (xem mục Đặc tính dược động học).

Không có số liệu lâm sàng về sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 15 ml/phút). Vì vậy không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban cho các bệnh nhân này (xem mục Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược động học).

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

Đều đặn tiến hành kiểm tra thực thể bệnh nhân, quan sát kỹ lưu vết mổ và định kỳ định lượng hemoglobin.

Phẫu thuật gãy xương khớp háng

Rivaroxaban chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng can thiệp ở bệnh nhân phẫu thuật gãy xương cổ đùi. Vì vậy, rivaroxaban không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân này.

Các yếu tố xuất huyết khác

Cũng giống như các thuốc chống huyết khối khác, rivaroxaban cần được sử dụng hết sức thận trọng ở những bệnh nhân có tăng các nguy cơ xuất huyết như:

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

Cần thận trọng ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ảnh hưởng tới sự cầm máu như các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), thuốc chống kết tập tiểu cầu, các thuốc chống huyết khối khác hoặc các chất ức chế tái thu hồi serotonin có chọn lọc (SSRI) và các chất ức chế tái thu hồi serotonin norepinephrine (SNRIs) (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loét đường tiêu hóa nên xem xét đến điều trị phòng ngừa thích hợp (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Bất cứ trường hợp tụt giảm hemoglobin hoặc giảm huyết áp nào không giải thích được cần phải tìm ra vị trí xuất huyết.

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

Khi gây mê trực thần kinh não tủy (tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống ở bệnh nhân có sử dụng thuốc chống huyết khối để dự phòng biến chứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sẽ có nguy cơ bị khối máu tụ ở tủy sống hoặc ngoài màng cứng dẫn tới chứng liệt kéo dài.

Nguy cơ của các biến chứng này thậm chí còn tăng lên khi đặt catheter ngoài màng cứng hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc có ảnh hưởng tới sự cầm máu. Nguy cơ cũng tăng lên khi bị chấn thương hoặc chọc dò lặp lại tủy sống/ngoài màng cứng.

Cần thường xuyên theo dõi bệnh nhân những dấu hiệu và triệu chứng suy giảm thần kinh (ví dụ: tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng bàng quang và đại tràng). Nếu phát hiện có suy giảm thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị kịp thời cho bệnh nhân.

Bác sĩ cần cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích trước khi can thiệp vào trực thần kinh não tủy ở bệnh nhân có dùng thuốc chống đông hoặc phải dùng thuốc chống đông để ngăn ngừa huyết khối.

Để giảm nguy cơ chảy máu tiềm ẩn liên quan đến việc sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống, nên xem xét hồ sơ dược động học của rivaroxaban. Đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò tủy sống được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông máu của rivaroxaban được ước tính là thấp (xem mục Đặc tính dược động học).

Không được rút ống thông ngoài màng cứng sớm hơn 18 tiếng đồng hồ kể từ lần cuối cùng dùng rivaroxaban.

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

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

Bệnh nhân có van tim nhân tạo

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

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 cho thấy rivaroxaban đem lại khả năng kháng đông đầy đủ ở những nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân nguy cơ cao với hội chứng kháng phospholipid (APS) có bộ ba kháng thể dương tính

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

Liều khuyến cáo trước và sau thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật.

Nếu cần phải có phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn, cần ngừng rivaroxaban ít nhất 24 giờ trước khi can thiệp, nếu có thể và dựa trên quyết định lâm sàng của bác sĩ.

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

Sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, cần tiếp tục dùng lại rivaroxaban càng sớm càng tốt khi tình trạng lâm sàng cho phép và khi cầm máu được thiết lập theo quyết định của bác sĩ điều trị (xem mục Đặc tính dược động học).

Người cao tuổi

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

Phụ nữ có khả năng mang thai

Chỉ sử dụng rivaroxaban cho phụ nữ có khả năng mang thai có áp dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Kéo dài khoảng QTc

Không quan sát thấy tác dụng kéo dài khoảng QTc khi dùng rivaroxaban.

Thông tin về tá dược

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

Điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE: Bệnh nhân bị thuyên tắc phổi (PE) có huyết động học không ổn định hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hay phẫu thuật lấy huyết khối ở phổi.
Bệnh nhân PE không ổn định về huyết động hoặc bệnh nhân cần điều trị tiêu huyết khối hay phẫu thuật lấy huyết khối ở phổi.

Rivaroxaban không được khuyến cáo thay thế cho heparin không phân đoạn ở những bệnh nhân bị thuyên tắc phổi không ổn định về huyết động hoặc có thể được điều trị huyết khối hoặc làm

phẫu thuật lấy huyết khối ở phổi do độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập trong các trường hợp lâm sàng này.

Phản ứng trên da

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

Bệnh nhân ung thư

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

Chống chỉ định dùng rivaroxaban ở những bệnh nhân có khối u ác tính có nguy cơ xuất huyết cao (xem mục Chống chỉ định).

Bệnh nhân thay van tim nhân tạo

Rivaroxaban không được khuyến cáo điều trị dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân gần đây đã trải qua thay van động mạch chủ qua da (TAVR).

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

Điều trị bằng rivaroxaban không khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân với hội chứng kháng phospholipid (APS)

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

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

Thời kỳ mang thai

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

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Do độc tính sinh sản tiềm ẩn, nguy cơ xuất huyết nội sinh và bằng chứng là rivaroxaban

qua được hàng rào nhau thai, chống chỉ định rivaroxaban ở phụ nữ có thai (xem mục Chống chỉ định).

Phụ nữ có khả năng mang thai nên tránh mang thai trong khi điều trị bằng rivaroxaban.

Thời kỳ cho con bú

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ cho con bú chưa được thiết lập. Dữ liệu từ động vật cho thấy rivaroxaban được bài tiết vào sữa mẹ. Do đó, chống chỉ định dùng rivaroxaban trong thời gian cho con bú (xem mục Chống chỉ định). Cần phải quyết định ngưng cho con bú hoặc ngừng/không điều trị.

Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu cụ thể nào về rivaroxaban ở người được tiến hành để đánh giá tác động lên khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái, không thấy tác dụng nào (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Rivaroxaban có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành 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 phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). Bệnh nhân gặp phải những phản ứng có hại này không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Chất ức chế CYP3A4 và P-gp

Dùng đồng thời rivaroxaban với ketoconazole (400mg một lần/ngày) hoặc ritonavir (600mg hai lần/ngày) dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban ở trạng thái ổn định tăng 2,6 lần/2,5 lần và Cmax trung bình rivaroxaban tăng gấp 1,7 lần/1,6 lần cùng với sự tăng không đáng kể tác dụng dược lực học có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban đồng thời với các thuốc kháng nấm nhóm azole dùng đường toàn thân như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc các thuốc ức chế protease HIV. Các hoạt chất này là chất ức chế CYP3A4 và P-gp mạnh (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các hoạt chất chỉ ức chế mạnh một trong các con đường thải trừ của rivaroxaban, hoặc là CYP3A4 hoặc P-gp, được cho là sẽ làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Ví dụ, clarithromycin (500mg 2 lần/ngày), được xem là một chất ức chế CYP3A4 mạnh và ức chế P-gp trung bình, khi sử dụng đồng thời dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,5 lần và Cmax tăng gấp 1,4 lần. Sự tăng lên gần với tầm biến thiên bình thường của AUC và Cmax được coi là không liên quan về mặt lâm sàng. (Đối với bệnh nhân suy thận: xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Erythromycin (500mg 3 lần/ngày), ức chế CYP3A4 và P-gp ở mức vừa phải, khi sử dụng đồng thời dẫn đến AUC và Cmax trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,3 lần. Sự tăng lên này nằm trong tầm biến thiên bình thường của AUC và Cmax và được coi là không có ý nghĩa trên lâm sàng.

Ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ, erythromycin (500mg, 3 lần/ngày) làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,8 lần và Cmax tăng 1,6 lần khi so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời. Ở những bệnh nhân có suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban gấp 2,0 lần và Cmax tăng 1,6 lần so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời. Tác dụng của erythromycin cộng với tác dụng của suy thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Fluconazole (400mg 1 lần/ngày), được xem là thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải, dẫn đến tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,4 lần và tăng Cmax trung bình 1,3 lần. Sự tăng này vẫn trong giới hạn biến thiên bình thường của AUC và Cmax và được xem là không liên quan về mặt lâm sàng (Đối với bệnh nhân suy thận: xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

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

Các thuốc chống đông

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

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

NSAIDs/Các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Sử dụng đồng thời rivaroxaban (15mg) và 500mg naproxen, không thấy có sự kéo dài liên quan đến thời gian xuất huyết về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, đáp ứng được lực học trên một số bệnh nhân có thể rõ rệt hơn.

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

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

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

SSRIs/SNRIs

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

Warfarin

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

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

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

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

Thuốc gây cảm ứng CYP3A4

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

Các liệu pháp đồng thời khác

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

Tương tác với các thông số xét nghiệm

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

Tương kỵ của thuốc:

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

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt hồ sơ tính an toàn

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

Nhìn chung, 69.608 bệnh nhân người lớn trong 19 nghiên cứu pha III và 488 bệnh nhân trong hai nghiên cứu pha II và hai nghiên cứu pha III đã dùng rivaroxaban.

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

Chỉ định	Số bệnh nhân*	Tổng liều hàng ngày	Khoảng thời gian điều trị tối đa
Phòng ngừa huyết tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối.	6.097	10mg	39 ngày
Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp phải nhập viện	3.997	10mg	39 ngày
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), huyết tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tái phát.	6.790	Ngày 1-21: 30mg Ngày 22 và sau đó: 20mg Sau ít nhất 6 tháng: 10mg hoặc 20mg	21 tháng
Điều trị huyết tắc huyết khối tĩnh mạch và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị chống đông	329	Liều điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể để đạt được mức tương tự như mức đã quan sát thấy ở người lớn được điều trị DVT với 20 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày	12 tháng
Phòng ngừa đột quỵ và huyết tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim	7.750	20mg	41 tháng
Phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân nội trú sau hội chứng mạch vành cấp ACS	10.225	5 mg hoặc 10 mg tương ứng trong kết hợp với hoặc ASA hoặc ASA cùng với clopidogrel hoặc ticlopidin	31 tháng
Phòng ngừa biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân nội trú CAD/PAD	10.244	5mg dùng đồng thời với ASA hoặc	47 tháng

		10 mg đơn liều	
	3.256**	5mg dùng đồng thời với ASA	42 tháng
* Bệnh nhân dùng 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 bất lợi được lựa chọn' bên dưới) (Bảng 2). Phổ biến nhất là chảy máu cam (4,5%) và xuất huyết đường tiêu hóa (3,8%).

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

Chỉ định	Chảy máu bất kỳ	Thiếu máu
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở người lớn sau phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối.	6,8% bệnh nhân	5,9% bệnh nhân
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp phải nhập viện	12,6% bệnh nhân	2,1% bệnh nhân
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tái phát	23% bệnh nhân	1,6% bệnh nhân
Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị chống đông	39,5% bệnh nhân	4,6% bệnh nhân
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim	28 trên 100 bệnh nhân hàng năm	2,5 trên 100 bệnh nhân hàng năm
Phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp (ACS)	22 trên 100 bệnh nhân hàng năm	1,4 trên 100 bệnh nhân hàng năm
Phòng ngừa biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân nội trú CAD/PAD	6,7 trên 100 bệnh nhân hàng năm	0,15 trên 100 bệnh nhân hàng năm**
	8,38 trên 100 bệnh nhân hàng năm [#]	0,74 trên 100 bệnh nhân hàng năm*** [#]
* Đối với tất cả các nghiên cứu về rivaroxaban, tất cả các biến cố chảy máu đều được thu thập, báo cáo và phân loại		
** Trong nghiên cứu COMPASS, tỷ lệ thiếu máu thấp do cách tiếp cận có chọn lọc đối với việc thu thập các biến cố bất lợi đã được áp dụng		
*** Một cách tiếp cận có chọn lọc để thu thập biến cố bất lợi đã được áp dụng		
# Từ nghiên cứu VOYAGER PAD		

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

Do phương thức tác dụng được lý, rivaroxaban có thể đi kèm với tăng nguy cơ xuất huyết tiềm ẩn hoặc rõ ràng từ bất kỳ mô và cơ quan có thể dẫn đến thiếu máu hậu xuất huyết. Nguy cơ xuất huyết có thể tăng trong một số các nhóm bệnh nhân, ví dụ bệnh nhân tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được và/hoặc dùng đồng thời thuốc ảnh hưởng đến sự cầm máu (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Các dấu hiệu, triệu chứng, và mức độ nghiêm trọng (bao gồm kể cả kết quả tử vong) sẽ thay đổi theo vị trí và mức độ hay phạm vi xuất huyết và/hoặc thiếu máu (xem phần Quá liều và xử trí).

Biến chứng xuất huyết có thể biểu hiện như suy yếu, tái xanh, choáng váng, nhức đầu hoặc sưng tấy, khó thở và sốc không giải thích được. Trong một số trường hợp là một hậu quả của thiếu máu, các triệu chứng của thiếu máu cục bộ tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được quan sát.

Các biến chứng thứ cấp đã biết đến của việc xuất huyết nặng như hội chứng khoang và suy thận do giảm tưới máu đã được báo cáo cho rivaroxaban. Do đó, khả năng xuất huyết nên được xem xét trong việc đánh giá các điều kiện trong bất cứ bệnh nhân điều trị thuốc chống đông máu nào.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các tần suất của các phản ứng phụ báo cáo với rivaroxaban ở người lớn và trẻ em được tóm tắt trong Bảng 3 dưới đây theo phân loại cơ quan hệ thống (trong MedDRA) và theo tần suất.

Tần suất được xác định như sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$)

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$)

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

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

Rất hiếm gặp ($<1/10.000$)

Chưa biết (không thể tiên đoán được từ dữ liệu hiện có).

Bảng 3: Tất cả các phản ứng có hại của thuốc trong thời gian điều trị được báo cáo ở những bệnh nhân người lớn trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III hoặc thông qua việc sử dụng sau khi đưa ra thị trường* và trong hai nghiên cứu pha II và hai pha III ở trẻ em

Thường gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết
Rối loạn trên máu và hệ bạch huyết				
Thiếu máu (bao gồm cả thông số xét nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu nguyên phát (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu) ^A , giảm tiểu cầu			
Rối loạn hệ miễn dịch				
	Phản ứng dị ứng,		Phản ứng phản	

	viêm da dị ứng, phù mạch và phù dị ứng		vệ bao gồm sốc phản vệ	
Rối loạn hệ thần kinh				
Chóng mặt, đau đầu	Xuất huyết não và nội sọ, ngất			
Rối loạn mắt				
Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)				
Rối loạn tim				
Nhịp tim nhanh				
Rối loạn mạch máu				
Hạ huyết áp, tụ máu				
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất				
Chảy máu cam, ho ra máu			Viêm phổi eosinophil	
Rối loạn tiêu hóa				
Chảy máu nước răng, xuất huyết tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau dạ dày ruột và bụng, khó tiêu, buồn nôn, táo bón ^A , tiêu chảy, ôn ^A	Khô miệng			
Rối loạn gan mật				
Tăng nồng độ các transaminase	Suy gan, tăng nồng độ bilirubin, tăng nồng độ phosphatase kiềm trong máu ^A , tăng GGT ^A	Vàng da, tăng nồng độ bilirubin liên hợp (cùng hoặc không cùng với tăng ALT), ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan)		
Rối loạn da và các mô dưới da				

Ngứa (bao gồm các trường hợp ngứa toàn thân hiếm gặp), phát ban, bầm máu, xuất huyết tại da và dưới da	Mày đay		Hội chứng Stevens-Johnson /Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng DRESS	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết				
Đau ở chi ^A	Tụ máu khớp	Xuất huyết cơ		Hội chứng chèn ép khoang thứ phát do chảy máu
Rối loạn thận và tiết niệu				
Xuất huyết đường tiết niệu sinh dục (bao gồm tiểu ra máu và rong kinh ^B), suy thận (bao gồm tăng creatinin máu, tăng urê máu)				Suy thận/suy thận cấp thứ phát do chảy máu đủ để gây giảm tưới máu
Các rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc				
Sốt ^A , phù ngoại vi, giảm sức khỏe và năng lượng chung (bao gồm mệt mỏi và suy nhược)	Cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu)	Phù khu trú		
Các xét nghiệm				
	tăng LDH ^A , tăng lipaza ^A , tăng amylaza ^A			
Tổn thương, độc tính và biến chứng hậu phẫu				
Xuất huyết hậu phẫu (bao gồm cả thiếu máu hậu phẫu và xuất huyết vết mổ), vết thâm tím, tiết dịch vết thương ^A		Giả phình mạch ^C		

A: quan sát thấy trong phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân trưởng thành trải qua phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối.

B: quan sát thấy trong điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát, hay gặp ở phụ nữ < 55 tuổi.

C: được quan sát là không thường xuyên trong việc ngăn ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau ACS (sau can thiệp mạch vành qua da).

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

Mô tả một số tác dụng phụ chọn lọc

Do cơ chế tác dụng được lý, việc sử dụng rivaroxaban có thể làm tăng nguy cơ chảy máu tiềm ẩn hoặc chảy máu trực tiếp từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng (bao gồm cả kết quả tử vong) sẽ thay đổi tùy theo vị trí và mức độ hoặc mức độ chảy máu và/hoặc thiếu máu (xem phần Quá liều và cách xử trí). Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (chảy máu cam, nước, tiêu hóa, tiết niệu sinh dục bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc tăng kinh nguyệt) và thiếu máu thường gặp hơn khi điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị bằng VKA. Do đó, ngoài việc giám sát lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm huyết sắc tố/haematocrit trong phòng thí nghiệm có thể có giá trị để phát hiện chảy máu ẩn và định lượng mức độ liên quan lâm sàng của chảy máu rõ ràng, nếu được đánh giá là phù hợp. Nguy cơ chảy máu có thể tăng lên ở một số nhóm bệnh nhân, ví dụ: những bệnh nhân bị tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát được và/hoặc điều trị đồng thời ảnh hưởng đến quá trình cầm máu (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Chảy máu kinh nguyệt có thể nhiều hơn và/hoặc kéo dài. Các biến chứng xuất huyết có thể biểu hiện như suy nhược, xanh xao, chóng mặt, nhức đầu hoặc sưng tấy không rõ nguyên nhân, khó thở và sốc không rõ nguyên nhân. Trong một số trường hợp do thiếu máu, các triệu chứng thiếu máu cơ tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được ghi nhận.

Các biến chứng thứ phát đã biết do 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 ở bất kỳ bệnh nhân dùng thuốc chống đông nào.

Báo cáo nghi ngờ các phản ứng có hại

Việc báo cáo nghi ngờ các phản ứng có hại sau khi thuốc được lưu hành là quan trọng. Việc này cho phép giám sát liên tục sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng nào nghi ngờ có hại.

Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

Thông báo ngay cho Bác sĩ hoặc Dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí:

Ở người lớn, các trường hợp quá liều hiếm lên đến 1.960mg được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận các biến chứng xuất huyết hoặc các phản ứng phụ khác. Do sự hấp thu bị giới hạn, nên tác dụng trần không tăng thêm sự phơi nhiễm huyết tương trung bình được mong đợi ở mức liều điều trị từ 50mg rivaroxaban trở lên ở người lớn, tuy nhiên không có dữ liệu về liều cao hơn mức điều trị ở trẻ em.

Hiện có một chất giải độc đặc hiệu (andexanet alfa) đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban có sẵn dùng cho người lớn nhưng chưa được thiết lập ở trẻ em (tham khảo Tóm tắt Đặc tính Sản phẩm của andexanet alfa).

Có thể sử dụng than hoạt tính để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban được xem xét.

Xử trí xuất huyết

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

Nếu không thể kiểm soát tình trạng xuất huyết bằng các biện pháp trên, nên xem xét sử dụng thuốc đặc hiệu đảo chiều chất ức chế yếu tố Xa cụ thể (andexanet alfa), chất này đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban, hoặc một chất tiền đông máu, như phức hợp prothrombin có đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (APCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện giờ có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng những chế phẩm này trên những bệnh nhân dùng rivaroxaban. Khuyến cáo cũng dựa trên dữ liệu phi lâm sàng hạn chế. Việc dùng lại yếu tố VIIa tái tổ hợp sẽ được xem xét và điều chỉnh tùy thuộc vào tình trạng chảy máu được cải thiện. Tùy thuộc vào tình trạng sẵn có tại địa phương, nên xem xét tư vấn với chuyên gia về đông máu trong trường hợp chảy máu nặng (xem mục Đặc tính dược lực học).

Protamine sulphate và vitamin K không được cho là có ảnh hưởng lên hoạt tính chống đông của rivaroxaban. Có ít kinh nghiệm về việc sử dụng acid tranexamic và không có kinh nghiệm về việc sử dụng acid aminocaproic và aprotinin trên các bệnh nhân dùng rivaroxaban. Không có lý do lợi ích về mặt khoa học cũng như không có kinh nghiệm sử dụng các chất cầm máu toàn desmopressin ở các bệnh nhân dùng rivaroxaban. Do rivaroxaban gắn kết với protein trong huyết tương cao nên người ta cho rằng không thể thẩm tách được.

Đặc tính dược lực học:

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

Mã ATC: B01AF01.

Cơ chế tác dụng

Rivaroxaban là một chất ức chế chọn lọc cao và trực tiếp yếu tố Xa dùng theo đường uống.

Sự hoạt hóa yếu tố X thành yếu tố Xa (FXa) thông qua con đường nội sinh và ngoại sinh giữ vai trò trung tâm trong dòng thác đông máu.

Tác dụng dược lực học

Sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa phụ thuộc liều đã được quan sát thấy trên người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng lệ thuộc theo liều rivaroxaban sử dụng có tương quan chặt chẽ với các nồng độ huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu dùng Neoplastin để thử. Các thuốc thử khác có thể cho kết quả khác nhau. Kết quả cho PT được tính theo giây, bởi vì chỉ số INR (International Normalized Ratio) chỉ được định chuẩn và có giá trị đối với coumarin và không thể sử dụng cho bất cứ thuốc chống đông máu khác. Ở những bệnh nhân trải qua đại phẫu chỉnh hình, tỉ lệ 5/95 đối với PT (Neoplastin) 2-4 giờ sau khi uống thuốc (tức là thời gian đạt tác dụng tối đa) trong giới hạn từ 13 tới 25 giây.

Thời gian hoạt hóa một phần thromboplastin (aPTT) và HepTest cũng bị kéo dài phụ 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 tham số đông máu trong điều trị lâm sàng thường quy với rivaroxaban.

Tuy nhiên, khi có chỉ định trên lâm sàng, nồng độ của rivaroxaban có thể được đo bằng các xét nghiệm định lượng yếu tố kháng Xa (xem mục Đặc tính dược động học).

Độ an toàn và hiệu quả lâm sàng

Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối

Chương trình nghiên cứu lâm sàng rivaroxaban được thiết kế để chứng minh hiệu quả của rivaroxaban trong phòng ngừa biến cố thuyên tắc mạch huyết khối tĩnh mạch (VTE), nghĩa là huyết khối tĩnh mạch sâu đoạn gần và đoạn xa (DVT) và nghẽn mạch phổi (PE) ở những bệnh nhân trải qua đại phẫu thuật chỉnh hình ở hai chi dưới. Hơn 9.500 bệnh nhân (7.050 bệnh nhân phẫu thuật thay toàn bộ khớp háng và 2.531 bệnh nhân phẫu thuật thay toàn bộ khớp gối) đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng pha III mù đôi, ngẫu nhiên có đối chứng, chương trình nghiên cứu RECORD.

Rivaroxaban 10mg một lần mỗi ngày bắt đầu sau phẫu thuật 6 giờ trở đi được so sánh với enoxaparin 40mg một lần mỗi ngày bắt đầu trước phẫu thuật 12 giờ.

Trong cả 3 nghiên cứu pha III (xem Bảng 4), rivaroxaban làm giảm đáng kể tỉ lệ tổng VTE (bất kỳ DVT có triệu chứng hay phát hiện qua chụp tĩnh mạch, PE không tử vong hoặc tử vong) và VTE nghiêm trọng (DVT đoạn gần, PE không tử vong và tử vong liên quan đến VTE), các tiêu chí đánh giá hiệu quả chính và phụ được định trước. Hơn nữa trong cả 3 nghiên cứu, tỉ lệ VTE có triệu chứng (DVT có triệu chứng, PE không tử vong và tử vong liên quan VTE) ở bệnh nhân nhóm điều trị rivaroxaban thấp hơn so với nhóm điều trị bằng enoxaparin.

Tiêu chí an toàn chính là xuất huyết nặng xảy ra với tỉ lệ có thể so sánh ở hai nhóm bệnh nhân sử dụng rivaroxaban 10mg và enoxaparin 40mg.

Bảng 4: Kết quả về độ an toàn và hiệu quả từ các nghiên cứu lâm sàng pha III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Dân số nghiên cứu	4.541 bệnh nhân phẫu thuật thay toàn bộ khớp háng			2.509 bệnh nhân phẫu thuật thay toàn bộ khớp háng			2.531 bệnh nhân phẫu thuật thay toàn bộ khớp gối		
Liều và thời gian điều trị	Rivaroxaban 10mg 1 lần/ngày 35 ± 4 ngày	Enoxaparin 40mg 1 lần/ngày 35 ± 4 ngày	p	Rivaroxaban 10mg 1 lần/ngày 35 ± 4 ngày	Enoxaparin 40mg 1 lần/ngày 12 ± 2 ngày	p	Rivaroxaban 10mg 1 lần/ngày 12 ± 2 ngày	Enoxaparin 40mg 1 lần/ngày 12 ± 2 ngày	p
Tổng VTE	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0,001
Tỉ lệ VTE nghiêm trọng	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
VTE Triệu chứng	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Xuất huyết nặng	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Phân tích các kết quả gộp từ các thử nghiệm pha III đã cùng cố thêm các dữ liệu thu được trong các nghiên cứu riêng biệt về mức độ giảm tổng VTE, VTE nghiêm trọng và VTE có triệu chứng khi sử dụng rivaroxaban 10mg một lần mỗi ngày so sánh với enoxaparin 40mg một lần mỗi ngày.

Ngoài chương trình nghiên cứu pha III RECORD, một nghiên cứu đoàn hệ, nhãn mờ, không can thiệp, sau phê duyệt (XAMOS) đã được tiến hành ở 17.413 bệnh nhân trải qua đại phẫu thuật chỉnh hình khớp háng hoặc khớp gối, để so sánh rivaroxaban với phương pháp chuẩn điều trị phòng ngừa huyết trong điều kiện thực tế. VTE có triệu chứng xảy ra ở 57 bệnh nhân (0,6%) trong nhóm rivaroxaban ($n = 8.778$) và 88 bệnh nhân (1,0%) trong nhóm điều trị tiêu chuẩn ($n = 8.635$; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91); dân số an toàn). Xuất huyết nặng xảy ra ở 35 (0,4%) và 29 (0,3%) bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban và nhóm điều trị tiêu chuẩn (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Nghiên cứu không can thiệp này đã khẳng định hiệu quả và kết quả an toàn được chứng minh trong chương trình RECORD.

Điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE

Chương trình nghiên cứu lâm sàng rivaroxaban được thiết kế để chứng minh hiệu quả của rivaroxaban trong điều trị khởi đầu và điều trị liên tục DVT và PE cấp tính và dự phòng DVT và PE. Hơn 12.800 bệnh nhân được nghiên cứu trên bốn nghiên cứu lâm sàng pha III, ngẫu nhiên có kiểm chứng (EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Mờ Rộng và EINSTEIN CHOICE) và ngoài ra một phân tích gộp được đã được xác định trước của các nghiên cứu EINSTEIN DVT và EINSTEIN PE đã được thực hiện (xem Bảng 7). Thời gian điều trị được kết hợp nói chung trên tất cả các nghiên cứu là 21 tháng.

Trong nghiên cứu EINSTEIN DVT, 3.449 bệnh nhân có DVT cấp tính được nghiên cứu để điều trị DVT và dự phòng tái phát DVT và PE. Thời gian điều trị lên đến 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của nghiên cứu viên. Trong 3 tuần đầu tiên điều trị DVT cấp tính, rivaroxaban 15mg được chỉ định ngày 2 lần. Sau đó, sử dụng liều rivaroxaban 20mg ngày 1 lần.

Trong EINSTEIN PE, 4.832 bệnh nhân có PE cấp tính được nghiên cứu để điều trị PE và dự phòng DVT và PE tái phát. Thời gian điều trị lên đến 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của bác sĩ nghiên cứu.

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

Trong cả hai nghiên cứu EINSTEIN DVT và EINSTEIN PE, phác đồ điều trị của nhóm chứng gồm có enoxaparin dùng trong ít nhất 5 ngày phối hợp với điều trị đối kháng vitamin K cho đến khi PT/INR nằm trong giới hạn điều trị ($\geq 2,0$). Điều trị tiếp tục bằng thuốc kháng vitamin K với liều được chỉnh để duy trì các giá trị PT/INR nằm trong khoảng điều trị 2,0-3,0.

Trong nghiên cứu EINSTEIN mờ rộng 1.197 bệnh nhân mắc DVT và PE được nghiên cứu để dự phòng tái phát DVT và PE. Thời gian điều trị lên đến 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của nghiên cứu viên. Rivaroxaban 20mg ngày 1 lần được so sánh với placebo.

EINSTEIN DVT, PE và Mờ Rộng đều dùng các 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 bao gồm DVT tái phát hay PE gây tử vong hoặc không gây tử vong. Tiêu chí

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

Trong nghiên cứu EINSTEIN CHOICE, có 3.396 bệnh nhân được xác nhận có DVT và/hoặc PE có triệu chứng được xác nhận và đã hoàn thành điều trị kháng đông trong 6-12 tháng đã được đưa vào nghiên cứu để phòng ngừa tử vong do PE hoặc triệu chứng không liên quan đến tử vong do DVT hoặc PE tái phát. Bệnh nhân có chỉ định tiếp tục điều trị bằng thuốc kháng đông đã được loại trừ khỏi nghiên cứu. Thời gian điều trị lên tới 12 tháng tùy thuộc vào ngày phân nhóm ngẫu nhiên hóa của mỗi bệnh nhân (trung vị: 351 ngày). Rivaroxaban 20mg ngày một lần và rivaroxaban 10mg ngày một lần được so sánh với 100mg acid acetylsalicylic ngày một lần.

Tiêu chí chính về hiệu quả điều trị là VTE tái phát có triệu chứng được định nghĩa bao gồm DVT tái phát hoặc PE gây tử vong hoặc không gây tử vong. Tiêu chí phụ đánh giá hiệu quả điều trị là tiêu chí gộp, bao gồm tiêu chí hiệu quả chính, MI, đột quỵ thiếu máu cục bộ hoặc thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương (non- CNS).

Trong nghiên cứu EINSTEIN DVT (xem Bảng 5), rivaroxaban chứng minh không thua kém so với enoxaparin/VKA trên tiêu chí chính,

Lợi ích lâm sàng ròng (NCB-Net Clinical Benefit) được định trước (bao gồm tiêu chí đánh giá hiệu quả chính và các biến cố xuất huyết nặng) đã được báo cáo với HR là 0,67 (khoảng tin cậy 95% = 0,47-0,95), giá trị p danh nghĩa (nominal p value, $p=0,027$), với ưu thế thiên về rivaroxaban. Ở nhóm bệnh nhân có thời gian điều trị trung bình là 189 ngày, giá trị INR nằm ở khoảng mục tiêu điều trị trung bình trong 60,3% thời gian điều trị. Ở nhóm có thời gian dự kiến điều trị trung bình là 3, 6 và 12 tháng thì con số này lần lượt là 55,4%, 60,1% và 62,8% thời gian điều trị. Trong nhóm enoxaparin/VKA, không có mối liên quan rõ ràng giữa mức độ TTR trung tâm trung bình (TTR-Time in Therapeutic Range, là Thời gian trong khoảng INR mục tiêu 2,0 – 3,0) trong các tam phân vị có kích cỡ bằng nhau với tỷ lệ VTE tái phát ($P = 0,932$ tương tác). Trong nhóm tam phân vị cao nhất theo trung tâm, tỷ số nguy cơ (HR) của rivaroxaban so với warfarin là 0,69 (95% CI: 0,35 - 1,35).

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

Bảng 5: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III EINSTEIN DVT

Dân số nghiên cứu	3.449 bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính có triệu chứng	
Liều dùng và thời gian điều trị	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 hoặc 12 tháng N=1.731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 hoặc 12 tháng N=1.718
VTE tái phát có triệu chứng*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
PE tái phát có triệu chứng	20 (1,2%)	18 (1,0%)

Triệu chứng tái phát DVT tái phát có triệu chứng	14 (0,8%)	28 (1,6%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (0,1%)	0
Tử vong do PE/Tử vong trong đó không loại trừ PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Xuất huyết nặng hay xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Các biến cố chảy máu nặng	14 (0,8%)	20 (1,2%)
a) Rivaroxaban 15mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần sau đó là 20mg x 1 lần/ngày b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, VKA dùng cùng lúc và tiếp tục sau đó. * $p < 0,0001$ (không kém HR được chỉ định trước là 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (ưu việt)		

Trong nghiên cứu EINSTEIN PE (xem Bảng 6) rivaroxaban được chứng minh là không kém hơn enoxaparin/VKA đối với tiêu chí đánh giá chính ($p=0,0026$ (test cho tính không kém hơn); tỉ số nguy cơ (HR) :1,12 (0,75 – 1,68)).

NCB được định rõ trước (kết cục hiệu quả chính cộng với các biến cố xuất huyết nặng) được báo cáo với HR là 0,85 ((95% CI= 0,63 – 1,14), giá trị p danh nghĩa (nominal p value) $p=0,275$). Ở nhóm bệnh nhân có thời gian điều trị trung bình là 215 ngày, giá trị INR nằm trong khoảng mục tiêu điều trị trung bình trong 63% thời gian điều trị. Ở nhóm có thời gian dự kiến điều trị trung bình là 3, 6 và 12 tháng thì con số này lần lượt là 57%, 62% và 65% thời gian điều trị. Trong nhóm enoxaparin/VKA, không có mối liên quan rõ ràng giữa mức độ TTR trung tâm trung bình (Thời gian trong khoảng INR mục tiêu 2,0 – 3,0) trong các tam phân vị có kích cỡ bằng nhau và tỷ lệ VTE tái phát ($P = 0,082$ tương tác). Trong nhóm tam phân vị cao nhất theo trung tâm, tỷ số nguy cơ (HR) của rivaroxaban so với warfarin là 0,642 (95% CI: 0,277 - 1,484).

Tỷ lệ xuất hiện của tiêu chí chính về an toàn (các biến cố xuất huyết nặng hoặc không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng) ở nhóm điều trị với rivaroxan thấp hơn một chút (10,3% (249/2412)) so với nhóm điều trị với enoxaparin/ VKA (11,4% (274/2405)). Tỷ lệ xuất hiện của tiêu chí phụ về an toàn (biến cố xuất huyết nặng) ở nhóm điều trị với rivaroxan (1,1% (26/2412)) thấp hơn so với nhóm điều trị với enoxaparin/ VKA (2,2% (52/2405)) với HR 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).

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

Dân số nghiên cứu	4.832 bệnh nhân có thuyên tắc phổi cấp có triệu chứng	
Liều và thời gian điều trị	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 hoặc 12 tháng N=2.419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 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 từ vong/từ vong khi chưa loại trừ được PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Xuất huyết nặng hoặc không nặng liên quan đến lâm sàng	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Biến cố xuất huyết nặng	26 (1,1%)	52 (2,2%)
a) Rivaroxaban 15mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần sau đó là 20mg x 1 lần/ngày b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, VKA dùng cùng lúc và tiếp tục sau đó. * $p < 0,0026$ (không kém HR được chỉ định trước là 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)		

Phân tích gộp kết cục được định rõ trước của các nghiên cứu EINSTEIN DVT và PE được thực hiện (xem Bảng 7).

Lợi ích lâm sàng ròng được xác định trước (tiêu chí chính về hiệu quả cộng với các biến cố xuất huyết nặng) của phân tích gộp được báo cáo với HR là 0,771 (95% CI: 0,614 - 0,967), giá trị p danh nghĩa (nominal p value) $p = 0,0244$.

Bảng 7: Các kết quả gộp về hiệu quả và an toàn từ các nghiên cứu Einstein pha III, EINSTEIN DVT và EINSTEIN PE

Dân số nghiên cứu	8.281 bệnh nhân bị DVT hoặc PE cấp có triệu chứng	
Liều lượng và thời gian điều trị	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 hoặc 12 tháng N=4.150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 hoặc 12 tháng N=4.131
VTE tái phát có triệu chứng*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
PE tái phát có triệu chứng	43 (1,0%)	38 (0,9%)
DVT tái phát có triệu chứng	32 (0,8%)	45 (1,1%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE từ vong/ từ vong khi chưa	15	13

loại trừ được PE	(0,4%)	(0,3%)
Xuất huyết nặng hoặc không nặng liên quan đến lâm sàng	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Biến cố xuất huyết nặng	40 (1,0%)	72 (1,7%)
a) Rivaroxaban 15mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần sau đó là 20mg x 1 lần/ngày b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, VKA dùng cùng lúc và tiếp tục sau đó. *p < 0,0001 (không kém HR được chỉ định trước là 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)		

Trong nghiên cứu EINSTEIN MỞ RỘNG (xem Bảng 8), rivaroxaban hiệu quả hơn so với placebo ở cả tiêu chí đánh giá hiệu quả chính và phụ. Đối với tiêu chí chính đánh giá độ an toàn (các biến cố xuất huyết nặng), tỷ lệ xuất hiện cao hơn không có ý nghĩa về số lượng cho bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban 20mg ngày 1 lần so với nhóm dùng placebo. Tiêu chí phụ đánh giá độ an toàn (các biến cố xuất huyết nặng hoặc không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng) cho thấy tỷ lệ cao hơn đối với bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban 20mg ngày 1 lần so với placebo.

Bảng 8: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III EINSTEIN MỞ RỘNG

Dân số nghiên cứu	1.197 bệnh nhân tiếp tục điều trị và dự phòng tái phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch	
Liều dùng và thời gian điều trị	Rivaroxaban ^{a)} 6 hoặc 12 tháng N=602	Placebo 6 hoặc 12 tháng N=594
VTE tái phát có triệu chứng*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
PE tái phát có triệu chứng	2 (0,3%)	13 (2,2%)
DVT tái phát có triệu chứng	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Tử vong do PE/Tử vong trong đó không loại trừ PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Các biến cố xuất huyết nặng	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Xuất huyết không nặng liên quan đến lâm sàng	32 (5,4%)	7 (1,2%)
a) Rivaroxaban 20 mg ngày 1 lần * p < 0,0001 (tối ưu), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)		

Trong nghiên cứu EINSTEIN CHOICE, rivaroxaban 20mg và 10mg đều vượt trội so với acetylsalicylic acid 100mg trong các tiêu chí hiệu quả chính. Tiêu chí hiệu quả phụ giảm đáng kể khi so sánh rivaroxaban 20mg hoặc 10mg so với 100mg acetylsalicylic acid. Tiêu chí chính về

an toàn (các biến cố xuất huyết nặng) là tương tự ở bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban 20mg và 10mg ngày một lần so với acetylsalicylic acid 100mg. Tiêu chí phụ về an toàn (xuất huyết không nặng liên quan đến việc ngừng điều trị hơn 14 ngày) là tương tự khi so sánh rivaroxaban 20mg hoặc 10mg so với 100mg acetylsalicylic acid. Kết quả là nhất quán trên các bệnh nhân VTE kích thích và không kích thích (xem Bảng 9).

Trong phân tích lợi ích lâm sàng ròng được xác định trước (NCB-Net Clinical Benefit) (kết quả hiệu quả chính cộng với các biến cố xuất huyết nặng) của EINSTEIN CHOICE, HR 0,44 (95% CI 0,27 - 0,71, $p = 0,0009$) đối với rivaroxaban 20mg ngày một lần so với 100 mg acetylsalicylic acid ngày một lần và tỷ số nguy cơ (HR) 0,32 (95% CI 0,18 - 0,55, $p < 0,0001$) đối với rivaroxaban 10mg ngày một lần so với 100mg acetylsalicylic acid ngày một lần đã được báo cáo.

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

Dân số nghiên cứu	3.396 bệnh nhân tiếp tục dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát		
Liều điều trị	Rivaroxaban 20mg một lần mỗi ngày N=1.107	Rivaroxaban 10mg một lần mỗi ngày N=1.127	ASA 100mg một lần mỗi ngày N=1.131
Thời gian điều trị trung bình [độ trải giữa]	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 không loại trừ PE	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Tắc mạch hệ thống tái phát có triệu chứng VTE, MI, đột quỵ hoặc ngoài thần kinh trung ương	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Các biến cố chảy máu nặng	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Xuất huyết không nặng liên quan đến lâm sàng	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
VTE tái phát có triệu chứng	23	17	53

chứng hoặc chảy máu nặng (lợi ích lâm sàng)	(2,1%)+	(1,5%)++	(4,7%)
* $p < 0,001$ (tối ưu) rivaroxaban 20mg mỗi ngày so với ASA 100mg mỗi ngày; HR=0,34 (0,20–0,59) ** $p < 0,001$ (tối ưu) rivaroxaban 10mg mỗi ngày so với ASA 100mg mỗi ngày; HR=0,26 (0,14–0,47) + Rivaroxaban 20mg mỗi ngày so với ASA 100mg mỗi ngày; HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ ++ Rivaroxaban 10mg mỗi ngày so với ASA 100mg mỗi ngày; HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$			

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

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

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

Các dân số bệnh nhân đặc biệt

- Khác biệt về dân tộc (xem mục Đặc tính dược động học)
- Người cao tuổi/giới tính (xem mục Đặc tính dược động học)
- Cân nặng (xem mục Đặc tính dược động học)
- Suy gan (xem mục Đặc tính dược động học)
- Suy thận (xem mục Đặc tính dược động học)
- Ảnh hưởng lên khoảng QTc

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

- Bệnh nhân van tim nhân tạo đã trải qua TAVR gần đây

Trong nghiên cứu pha III đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở, có đối chứng GALILEO, 1644 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để tham gia điều trị bằng phác đồ rivaroxaban hoặc một thuốc kháng tiểu cầu trong vòng 1-7 ngày sau khi thay van động mạch chủ qua da thành công. Những bệnh nhân bị rung nhĩ trước đó hoặc đang được chỉ định sử dụng thuốc chống đông đường uống đều bị loại trừ khỏi nghiên cứu.

Mục tiêu chính của nghiên cứu là đánh giá hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp điều trị rivaroxaban (sử dụng 10mg rivaroxaban ngày 1 lần và 75-100mg acetylsalicylic acid (ASA) ngày 1 lần trong 90 ngày, sau đó tiếp tục sử dụng rivaroxaban 10mg ngày 1 lần) so với liệu pháp điều trị tiêu chuẩn (clopidogrel 75mg ngày 1 lần và 75-100mg ASA ngày 1 lần trong 90

ngày, tiếp theo sử dụng ASA ngày 1 lần). Nghiên cứu kết thúc sớm do mất cân bằng về tỷ lệ tử vong và biến cố huyết khối.

Trong phân tích đánh giá quần thể bệnh nhân dự định điều trị (ITT), tiêu chí hiệu quả chính, như: số ca tử vong và có biến cố huyết khối, xảy ra ở 105 bệnh nhân (tương đương tỉ lệ: 9,8 trên 100 bệnh nhân-năm) ở nhóm sử dụng rivaroxaban và 78 bệnh nhân (tương đương tỉ lệ: 7,21 trên 100 bệnh nhân-năm) ở nhóm sử dụng thuốc kháng tiểu cầu; HR là 1,35 (95% CI: 1,01; 1,81). Trong phân tích quần thể bệnh nhân đang điều trị, kết quả hiệu quả chính xảy ra ở 68 bệnh nhân (tương đương tỉ lệ: 8,11 trên 100 bệnh nhân-năm) ở nhóm rivaroxaban so với 63 (tương đương tỉ lệ: 6,6 trên 100 bệnh nhân-năm) ở nhóm thuốc kháng tiểu cầu; HR là 1,21 (95% CI: 0,86; 1,70).

Trong phân tích quần thể ITT, tiêu chí an toàn chính, như: phối hợp các biến cố đe dọa tính mạng, chảy máu quá nhiều hoặc chảy máu không thể kiểm soát, xảy ra ở 46 bệnh nhân (tương đương tỉ lệ 4,29 trên 100 bệnh nhân) ở nhóm rivaroxaban so với 31 (tương đương tỉ lệ 2,83 trên 100 bệnh nhân) ở nhóm thuốc kháng tiểu cầu; HR là 1,50 (95% CI 0,95; 2,37).

- Bệnh nhân nguy cơ cao với hội chứng kháng phospholipid (APS) có bộ ba kháng thể dương tính

Trong một nghiên cứu được tài trợ đa trung tâm, nhãn mở, ngẫu nhiên hóa với đánh giá kết cục được làm mù, rivaroxaban được so sánh với warfarin ở bệnh nhân có tiền sử huyết khối, đã được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid và có nguy cơ cao với các biến cố thuyên tắc do huyết khối (dương tính với cả 3 xét nghiệm kháng phospholipid: kháng đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I). Nghiên cứu kết thúc sớm sau khi chọn được 120 bệnh nhân do số lượng các biến cố đã vượt quá ở nhánh rivaroxaban. Thời gian theo dõi trung bình là 569 ngày. 59 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên sử dụng rivaroxaban 20mg (bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <50 mL/phút dùng 15mg) và 61 bệnh nhân sử dụng warfarin (INR 2,0-3,0). Biến cố thuyên tắc huyết khối xuất hiện ở 12% bệnh nhân phân ngẫu nhiên vào nhánh rivaroxaban (4 trường hợp nhồi máu não và 2 trường hợp nhồi máu cơ tim). Không có biến cố nào được báo cáo ở nhánh warfarin. Xuất huyết nặng gặp trên 4 bệnh nhân (7%) của nhánh rivaroxaban và 2 bệnh nhân (3%) của nhánh warfarin.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

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

Rivaroxaban hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường uống và sinh khả dụng đường uống cao (80 - 100%) với viên nén 2,5mg và 10mg, bất kể uống thuốc ở tình trạng đói/no. Uống cùng với thức ăn không làm ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max} của rivaroxaban ở liều 2,5mg và 10mg. Viên Rivaroxaban 2,5mg và 10mg có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn. Dược động học của Rivaroxaban xấp xỉ tuyến tính lên đến khoảng 15mg một lần mỗi ngày. Ở liều cao hơn, rivaroxaban thể hiện sự hấp thu hạn chế khi hòa tan với giảm sinh khả dụng và giảm tốc độ hấp thu khi tăng liều. Điều này được nhận thấy nhiều hơn ở tình trạng lúc đói hơn lúc no. Tính biến

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

Sự hấp thu của rivaroxaban phụ thuộc vào vị trí phóng thích của thuốc trong đường tiêu hóa. Giảm 29% và 56% AUC và Cmax được so sánh đối với viên thuốc được bao cáo khi rivaroxaban nghiền nhỏ được phóng thích trong giai đoạn gần của ruột non. Sự phơi nhiễm còn giảm thêm khi thuốc được phóng thích trong giai đoạn xa của ruột non, hay trong đại tràng lên. Do đó, tránh dùng rivaroxaban xa với dạ dày có thể dẫn đến giảm sự hấp thu và sự phơi nhiễm liên quan đến rivaroxaban.

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

Phân bố:

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

Chuyển hóa và thải trừ:

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

Rivaroxaban được chuyển hóa qua các cơ chế CYP3A4, CYP2J2 và cơ chế không phụ thuộc CYP. Sự thoái biến do oxyd hóa nhóm themorpholinone và thủy phân các liên kết amide là những vị trí chủ yếu của quá trình biến đổi sinh học. Theo các nghiên cứu *in vitro* rivaroxaban là một chất nền của các protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và B crp (protein kháng ung thư vú).

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

Nhóm dân số đặc biệt:

Giới tính

Không có sự khác biệt về dược động học và dược lực học trên lâm sàng giữa bệnh nhân nam và nữ.

Người cao tuổi

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

Cân nặng

Cân nặng quá mức (< 50 kg hoặc > 120 kg) chỉ có ảnh hưởng nhỏ lên nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (dưới 25%). Không cần điều chỉnh liều.

Sự khác biệt về dân tộc

Không có sự khác biệt nhau về dược động học và dược lực học liên quan mật lâm sàng giữa các bệnh nhân da trắng, người Mỹ gốc Phi, người gốc Tây Ban Nha, người Nhật Bản hoặc người Trung Quốc.

Suy gan

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

Sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa tăng gấp 2,6 lần ở bệnh nhân suy gan trung bình so với người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT cũng tương tự tăng gấp 2,1. Bệnh nhân suy gan trung bình thường nhạy cảm hơn với rivaroxaban dẫn đến đồ thị biểu diễn mối quan hệ PK/PD giữa nồng độ và PT trở nên dốc đứng hơn.

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

Suy thận

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

Ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút), trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết thanh (AUC) lần lượt tăng 1,4; 1,5 và 1,6 lần. Sự gia tăng tương ứng về tác dụng dược lực học rõ rệt hơn. Ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa nói chung tăng lần lượt gấp 1,5; 1,9 và 2,0 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh; kéo dài PT cũng tăng tương tự theo hệ số lần lượt là 1,3; 2,2 và 2,4. Không có dữ liệu ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 15 ml/phút.

Do rivaroxaban gắn kết với protein huyết tương cao nên không thể thẩm tách được.

Khuyến cáo không được sử dụng thuốc ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút. Nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinine 15 - 29 ml/phút (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Dữ liệu dược động học ở bệnh nhân

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban để phòng ngừa VTE 10mg một lần mỗi ngày, nồng độ trung bình (khoảng dự đoán 90%) 2 - 4 giờ và khoảng 24 giờ sau liều (đại diện gần đúng cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng thời gian dùng thuốc) là 101 (7 - 273) và 14 (4 - 51) mcg/l tương ứng.

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 tiêu chí đánh giá PD (ức chế yếu tố Xa, PT, aPTT, Heptest) đã được đánh giá sau khi dùng nhiều liều (5 - 30mg, 2 lần/ngày). Mối quan hệ giữa nồng độ rivaroxaban và hoạt tính của yếu tố Xa được mô tả tốt nhất bằng mô hình Emax. Đối với PT, mô hình chặn tuyến tính thường mô tả dữ liệu tốt hơn. Tùy thuộc vào các PTreagent khác nhau được sử dụng, độ dốc khác nhau đáng kể. Khi sử dụng Neoplastin PT, PT cơ bản là khoảng 13 giây và độ dốc là khoảng 3 đến 4 giây/(100 mcg/l). Kết quả phân tích PK/PD trong pha II và III phù hợp với dữ liệu ở những đối tượng khỏe mạnh. Ở bệnh nhân, yếu tố cơ bản Xa và PT bị ảnh hưởng bởi phẫu thuật dẫn đến sự khác biệt về độ dốc nồng độ-PT giữa ngày sau phẫu thuật và trạng thái ổn định.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả chưa được thiết lập trong chỉ định phòng ngừa ban đầu VTE cho 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 cho người dựa trên các nghiên cứu quy ước về dược lý học an toàn, độc tính với liều duy nhất, độc tính với ánh sáng, độc tính về di truyền, khả năng gây ung thư và độc tính sinh sản.

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

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

Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

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

Điều kiện bảo quản : Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Cơ sở sản xuất:

KRKA, D.D., NOVO MESTO

Šmarješka cesta 6,

8501 Novo mesto, SLOVENIA

Cơ sở đăng ký thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TENAMYD

Lô Y01-02A đường Tân Thuận, khu công nghiệp/khu
chế xuất Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7,
thành phố Hồ Chí Minh.

