

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Xiltess 20 mg

Viên nén bao phim Rivaroxaban 20 mg



Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén bao phim chứa 20 mg rivaroxaban.

Thành phần tá dược: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hydroxypropylcellulose, sodium laurilsulfate, magnesium stearate, silica, colloidal anhydrous.

Tá dược bao viên: hypromellose 3 cPs (E464), macrogol 3350 (E1521), talc (E553 b), titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm:

Viên nén bao phim hình tròn, hai mặt lõm, màu nâu, có ký hiệu E844 ở một mặt và không có ký hiệu ở mặt còn lại, đường kính viên khoảng 9,1 mm.

CHỈ ĐỊNH

Người lớn:

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

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

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ:

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

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

Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc thì nên uống Xiltess ngay khi nhớ ra và tiếp tục uống ngày 1 lần theo khuyến cáo vào ngày tiếp theo. Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày để bù cho liều thuốc đã quên không uống.

Điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE:

Liều khuyến cáo để khởi đầu điều trị DVT hoặc PE cấp là 15 mg ngày hai lần trong ba tuần đầu tiên, sau đó dùng liều 20 mg ngày một lần để tiếp tục điều trị và phòng ngừa DVT và PE tái phát.

Điều trị ngắn hạn (ít nhất 3 tháng) nên được xem xét ở những bệnh nhân DVT hoặc PE do các yếu tố nguy cơ thoáng qua gây ra (như phẫu thuật lớn gần đây hoặc chấn thương). Thời gian điều trị dài hơn nên được xem xét ở những bệnh nhân DVT hoặc PE khởi phát không liên quan đến các yếu tố nguy cơ thoáng qua, DVT hoặc PE vô căn, hoặc có tiền sử DVT hoặc PE tái phát.

Khi kéo dài phòng ngừa DVT và PE tái phát được chỉ định (sau khi hoàn thành ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE), liều khuyến cáo là 10 mg một lần mỗi ngày. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao tái phát DVT hoặc PE, chẳng hạn như những bệnh nhân có bệnh đi kèm phức tạp hoặc những bệnh nhân đã bị tái phát DVT hoặc PE khi điều trị dự phòng kéo dài bằng Xiltess 10 mg một lần mỗi ngày, nên xem xét dùng liều Xiltess 20 mg một lần mỗi ngày.

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

	Khoảng thời gian	Chế độ liều	Tổng liều hàng ngày
--	------------------	-------------	---------------------

Điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE	Ngày 1-21	15 mg ngày hai lần	30 mg
	Ngày 22 trở đi	20 mg ngày một lần	20 mg
Phòng ngừa tái phát DVT và PE	Sau khi hoàn tất ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE	10 mg ngày một lần hoặc 20 mg ngày một lần	10 mg hoặc 20 mg

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

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

Chuyển đổi từ các thuốc đối kháng vitamin K (VKA) sang Xiltess:

- Với bệnh nhân điều trị dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, nên ngừng việc điều trị VKA và bắt đầu với Xiltess khi chỉ số INR $\leq 3,0$
- Với bệnh nhân điều trị và dự phòng tái phát DVT, PE nên ngừng điều trị bằng chất đối kháng vitamin K, cho đến khi INR $\leq 2,5$ thì bắt đầu điều trị bằng Xiltess.

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

Chuyển đổi từ Xiltess sang các thuốc đối kháng Vitamin K (VKA):

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

Đối với các bệnh nhân chuyển đổi từ Xiltess sang VKA, nên dùng đồng thời VKA cho tới khi INR $\geq 2,0$. Trong hai ngày đầu của thời gian chuyển đổi, nên sử dụng liều VKA chuẩn sau khi đã chỉnh liều VKA dựa trên xét nghiệm INR. Trong khi bệnh nhân đang dùng cả Xiltess và VKA, thì không nên xét nghiệm INR trước 24 giờ sau liều dùng Xiltess trước đó nhưng cần trước liều dùng Xiltess tiếp theo. Khi ngừng dùng Xiltess, có thể tiến hành xét nghiệm INR với mức độ đáng tin cậy sau ít nhất 24 giờ kể từ khi dùng liều cuối cùng (xem các phần "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*" và "*Đặc tính dược động học*").

Chuyển đổi từ các thuốc chống đông dạng tiêm sang Xiltess:

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

Chuyển đổi từ Xiltess sang các thuốc chống đông dạng tiêm:

Dùng liều đầu tiên thuốc chống đông đường tiêm vào thời gian mà đáng lẽ sẽ dùng liều Xiltess tiếp theo.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:

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

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

- Trong dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim, liều khuyến cáo là 15 mg ngày một lần (xem phần "*Đặc tính dược động học*")
- Trong điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE: Bệnh nhân nên được điều trị 15 mg ngày hai lần trong 3 tuần đầu tiên. Sau đó, khi liều khuyến cáo là 20 mg ngày một lần nên cân nhắc giảm liều từ 20 mg ngày một lần xuống 15 mg ngày một lần nếu nguy cơ xuất huyết được đánh giá là nhiều hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Việc khuyến cáo sử dụng 15 mg

dựa trên mô hình dược động học và chưa được nghiên cứu trên lâm sàng (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*", "*Đặc tính dược lực học*" và "*Đặc tính dược động học*").

Khi liều khuyến cáo là 10 mg ngày một lần, không cần điều chỉnh liều được khuyến cáo.

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ (thanh thải creatinine 50-80 mL/phút) (xem phần "*Đặc tính dược động học*").

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan:

Chống chỉ định dùng Xiltess cho bệnh nhân có bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu dẫn đến nguy cơ chảy máu liên quan lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem phần "*Chống chỉ định*" và "*Đặc tính dược động học*").

Người già:

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi tác (xem phần "*Đặc tính dược động học*").

Cân nặng:

Không cần chỉnh liều theo cân nặng cơ thể (xem phần "*Đặc tính dược động học*").

Giới tính:

Không cần chỉnh liều theo giới tính (xem phần "*Đặc tính dược động học*").

Bệnh nhân cần chuyển nhịp:

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

Đối với bệnh nhân chuyển nhịp dựa vào siêu âm qua thực quản mà không được điều trị kháng đông trước đó, thì Xiltess nên được bắt đầu ít nhất 4 giờ trước chuyển nhịp để đảm bảo hiệu quả kháng đông đầy đủ (xem phần "*Đặc tính dược lực học*" và "*Đặc tính dược động học*"). Nên tìm hiểu xem bệnh nhân có sử dụng Xiltess 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 có rung nhĩ không do bệnh van tim được thực hiện PCI (can thiệp mạch vành qua da) có đặt stent:

Các bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim, những người được thực hiện PCI có đặt stent nên được dùng liều đã giảm 15 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày (hoặc 10 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày cho những bệnh nhân suy thận trung bình (thanh thải creatinine 30-49 mL/phút) bổ sung vào phác đồ có chất ức chế P2Y12 trong tối đa là 12 tháng sau khi thực hiện PCI có đặt stent (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*" và "*Đặc tính dược lực học*").

Trẻ em:

Không khuyến cáo sử dụng Xiltess cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Cách dùng:

Dùng thuốc theo đường uống.

Viên nén bao phim Xiltess 20 mg được sử dụng kèm với thức ăn (xem phần "*Đặc tính dược động học*").

Nghiên viên thuốc:

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt cả viên, có thể nghiền viên nén Xiltess và trộn với nước

hoặc thức ăn mềm như táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và dùng đường uống. Sau khi uống viên Xiltess 15 mg hoặc Xiltess 20 mg được nghiền ra, thì nên dùng thức ăn ngay sau đó.

Viên nén sau khi nghiền có thể được cho qua ống thông dạ dày Xiltess có thể được nghiền và hòa tan trong 50 mL nước và dùng qua ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày sau khi đã xác nhận ống thông đặt vào dạ dày. Sau đó, ống thông phải được rửa sạch bằng nước. Do sự hấp thu của rivaroxaban phụ thuộc vào vị trí giải phóng hoạt chất, nên tránh sử dụng rivaroxaban xa dạ dày, vì điều này có thể dẫn đến giảm hấp thu và do đó giảm tiếp xúc với hoạt chất. Cho ăn qua đường ruột ngay sau khi dùng viên Xiltess 15 mg hoặc Xiltess 20 mg được nghiền ra.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với thành phần hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào được liệt kê trong phần "*Thành phần công thức thuốc*".

Bệnh nhân đang chảy máu đáng kể liên quan lâm sàng.



Tổn thương hoặc tình trạng được coi là có nguy cơ chảy máu nghiêm trọng. Điều này có thể bao gồm đang bị hoặc gần đây bị loét đường tiêu hóa, có khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, mới bị chấn thương não hoặc cột sống, mới phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt, mới bị xuất huyết nội sọ, đã biết hoặc nghi ngờ giãn tĩnh mạch thực quản, dị dạng động tĩnh mạch, phình động mạch hoặc bất thường mạch máu lớn trong não hoặc tuỷ sống.

Điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác, ví dụ: heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v.), các dẫn xuất của heparin (fondaparinux, v.v.), thuốc chống đông đường uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, v.v.) ngoại trừ các trường hợp cụ thể chuyển đổi điều trị bằng các thuốc chống đông máu (xem phần "*Liều dùng và cách dùng*") hoặc khi UFH được sử dụng ở liều cần thiết để duy trì một catheter động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm mở (xem phần "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*").

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

Phụ nữ có thai và cho con bú (xem phần "*Dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*").

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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

Nguy cơ chảy máu:

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng Xiltess phải được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu của xuất huyết. Khuyến cáo sử dụng thuốc thận trọng ở bệnh nhân có tăng nguy cơ xuất huyết. Nên ngừng sử dụng Xiltess nếu xảy ra xuất huyết nặng (xem phần "*Quá liều và cách xử trí*").

Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (như chảy máu cam, nước, tiêu hóa, sinh dục tiết niệu bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc tăng kinh nguyệt) và thiếu máu được quan sát xảy ra thường xuyên hơn khi điều trị rivaroxaban dài hạn so với điều trị bằng VKA. Do đó, ngoài việc giám sát lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm haemoglobin/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.

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

Bất kỳ sự giảm huyết sắc tố hoặc huyết áp không giải thích được cũng cần phải tìm kiếm vị trí chảy máu.

Mặc dù điều trị bằng rivaroxaban không yêu cầu theo dõi phơi nhiễm thuốc thường xuyên, nồng độ rivaroxaban được đo bằng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa đã hiệu chuẩn có thể hữu ích trong các tình huống đặc biệt khi sự hiểu biết về phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp đưa ra các quyết định lâm sàng, ví dụ: quá liều và phẫu thuật cấp cứu (xem phần "*Đặc tính dược lực học*") và "*Đặc tính dược động học*").

Suy thận:

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinine < 30 mL/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương có thể tăng đáng kể (trung bình 1,6 lần), điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Xiltess phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine 15-29 mL/phút. Không khuyến cáo sử dụng thuốc ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 mL/phút (xem phần "*Liều dùng và cách dùng*") và "*Đặc tính dược động học*").

Xiltess phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận trung bình (thanh thải creatinine 30-49 mL/phút) đang dùng đồng thời các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (xem phần "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*").

Tương tác với các thuốc khác:

Không sử dụng Xiltess cho các bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống nấm nhóm azole tác dụng toàn thân (như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) hoặc các thuốc ức chế HIV protease (ví dụ ritonavir). Các thuốc này ức chế mạnh cả CYP 3A4 và P-gp và do đó có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (trung bình cao gấp khoảng 2,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu (xem phần "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*").

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

Các nguy cơ xuất huyết khác:



Cũng giống như các thuốc chống huyết khối khác, rivaroxaban không được khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân có tăng các nguy cơ chảy máu 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 loét tiến triển có thể dẫn đến biến chứng chảy máu (ví dụ bệnh viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản)
- bệnh vông mạc do mạch máu
- chứng giãn phế quản hoặc tiền sử xuất huyết 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 của việc điều trị chống huyết khối cho từng cá nhân nên được cân nhắc với nguy cơ chảy máu 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 chảy máu trong khi điều trị bằng rivaroxaban.

Ở những bệnh nhân có khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, chống chỉ định dùng rivaroxaban (xem phần "*Chống chỉ định*").

Bệnh nhân có van tim nhân tạo:

Rivaroxaban không được khuyến cáo điều trị dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân mới trải qua thay van động mạch chủ qua da (TAVR). Độ 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 chống đông đầy đủ ở nhóm bệnh nhân này. Điều trị bằng Xiltess không được khuyến cáo cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid:

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

Bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim được thực hiện PCI có đặt stent:

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

Bệnh nhân PE không ổn định về huyết động hoặc bệnh nhân cần điều trị tiêu huyết khối hoặc phẫu thuật cắt bỏ huyết khối:

Xiltess 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 phẫu thuật cắt bỏ huyết khối do sự an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập trong các trường hợp lâm sàng này.

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

Khi gây tê trực thần kinh (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để ngăn ngừa biến chứng huyết khối tắc mạch có nguy cơ bị tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống có thể dẫn đến chứng liệt kéo dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ của các biến chứng này có thể tăng lên khi đặt catheter ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc có ảnh hưởng đến sự cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi bị chấn thương hoặc chọc dò lặp lại tủy sống và màng cứng. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên 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 phát hiện có suy giảm thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Bác sĩ cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi can thiệp vào trực thần kinh nào tùy ở bệnh nhân có dùng thuốc chống đông hoặc phải dùng thuốc chống đông để ngăn ngừa huyết khối. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng rivaroxaban 15 mg trong những trường hợp này.

Để giảm nguy cơ chảy máu 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 cân nhắc các đặc tính dược động học của rivaroxaban. Việc đặt hoặc tháo catheter ngoài màng cứng hoặc chọc dò tủy sống nên được thực hiện tốt nhất vào thời điểm tác dụng chống đông của rivaroxaban được xem là thấp nhất (xem phần "*Đặc tính dược động học*"). Tuy nhiên, thời gian chính xác để đạt được hiệu quả chống đông đủ thấp ở mỗi bệnh nhân vẫn chưa được biết và cần

được cân nhắc với mức độ khẩn cấp của quy trình chẩn đoán.

Việc rút catheter ngoài màng cứng và dựa vào các đặc tính dược động học chung được thực hiện ít nhất là sau 2 lần thời gian bán thải, nghĩa là ít nhất sau 18 giờ ở bệnh nhân trẻ tuổi và sau 26 giờ ở người già kể từ lần cuối cùng dùng rivaroxaban (xem phần "*Đặc tính dược động học*"). Nên sử dụng rivaroxaban sớm nhất là 6 giờ sau khi rút catheter.

Nếu xảy ra tổn thương do chọc dò, cần trì hoãn việc sử dụng rivaroxaban tới 24 giờ sau.



Khuyến cáo về liều dùng trước và sau các phẫu thuật và thủ thuật xâm lấn:

Nếu cần phải thực hiện các phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn, nên ngừng sử dụng viên nén bao phim Xiltess 20 mg ít nhất 24 giờ trước khi can thiệp, nếu có thể và dựa trên quyết định lâm sàng của bác sĩ. Nếu không thể trì hoãn thủ thuật, cần đánh giá nguy cơ tăng chảy máu so với mức độ khẩn cấp của can thiệp.

Xiltess nên được sử dụng lại càng sớm càng tốt sau khi thực hiện phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn khi tình trạng lâm sàng cho phép và sự cầm máu đã được thiết lập đầy đủ được xác định bởi bác sĩ điều trị (xem phần "*Đặc tính dược động học*").

Người già:

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

Phản ứng trên da:

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

Thông tin về các tá dược:

Xiltess chứa ít hơn 1 mmol sodium (23 mg) trong mỗi viên nén bao phim, có thể được coi là "không chứa sodium".

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

Phụ nữ có thai:

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính đối với sinh sản (xem phần "*Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*"). Do nguy cơ độc tính đối với sinh sản, nguy cơ chảy máu nội sinh và bằng chứng cho thấy rivaroxaban qua được nhau thai, chống chỉ định dùng Xiltess trong thời gian mang thai (xem phần "*Chống chỉ định*").

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

Phụ nữ cho con bú:

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở phụ nữ đang cho con bú. Dữ liệu từ các thử nghiệm trên động vật cho thấy rivaroxaban được tiết vào sữa động vật mẹ. Do đó, chống chỉ định dùng Xiltess trong thời gian cho con bú (xem phần "*Chống chỉ định*"). Cần phải đưa ra quyết định về việc ngừng cho con bú hoặc ngừng/không điều trị.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản:

Không có nghiên cứu cụ thể nào được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của rivaroxaban lên khả năng sinh sản ở người. Không quan sát thấy ảnh hưởng của thuốc trong một nghiên cứu về ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cống đực và cái (xem phần "*Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*").

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Rivaroxaban có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các phản ứng bất lợi như ngất (tần suất: ít gặp) và chóng mặt (tần suất: thường gặp) đã được báo cáo (xem phần "*Tác dụng không mong muốn của thuốc*").

Bệnh nhân gặp phải các phản ứng bất lợi này không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Các thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp:

Sử dụng đồng thời rivaroxaban với ketoconazole (400 mg một lần mỗi ngày) hoặc ritonavir (600 mg hai lần mỗi ngày) làm AUC trung

biên của rivaroxaban tăng lên 2,6 lần/ 2,5 lần và làm C_{max} trung bình của rivaroxaban tăng 1,7 lần/ 1,6 lần, với sự 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 Xiltess ở những bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc kháng nấm toàn thân nhóm azole như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc các thuốc ức chế HIV protease. Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp (xem phần "*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 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 hai lần mỗi ngày), được coi là chất ức chế mạnh CYP3A4 và chất ức chế P-gp vừa phải, làm AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,5 lần và C_{max} tăng gấp 1,4 lần. Tương tác với clarithromycin dường như không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết các bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa đáng kể ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. (Đối với bệnh nhân suy thận: xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Erythromycin (500 mg, 3 lần mỗi ngày) là chất ức chế vừa phải CYP3A4 và P-gp, làm AUC và C_{max} trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,3 lần. Tương tác với erythromycin dường như không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết các bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa đáng kể ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, erythromycin (500 mg, 3 lần mỗi ngày) làm AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,8 lần và C_{max} tăng gấp 1,6 lần so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ở những bệnh nhân bị suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 2,0 lần và tăng C_{max} lên 1,6 lần khi so sánh với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tác dụng của erythromycin là cộng hưởng với suy thận (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Fluconazole (400 mg một lần mỗi ngày), được coi là chất ức chế trung bình CYP3A4, làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,4 lần và tăng C_{max} trung bình lên 1,3 lần. Tương tác với fluconazole có thể không liên quan đến lâm sàng ở hầu hết các bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa đáng kể ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. (Đối với bệnh nhân suy thận: xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Do dữ liệu lâm sàng còn hạn chế, tránh sử dụng dronedarone đồng thời với rivaroxaban.

Các thuốc chống đông máu:

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

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

Các thuốc NSAID/thuốc ức chế kết tập tiểu cầu:

Không thấy bằng chứng lâm sàng nào về sự kéo dài thời gian chảy máu sau khi dùng đồng thời rivaroxaban (15 mg) và 500 mg naproxen. Tuy nhiên, có thể có những cá thể bệnh nhân có đáp ứng dược lực học mạnh mẽ hơn.

Không quan sát thấy tương tác dược động học hoặc dược lực học đáng kể về mặt lâm sàng khi rivaroxaban được dùng đồng thời với 500 mg acid acetylsalicylic.

Clopidogrel (liều ban đầu 300 mg, sau đó dùng liều duy trì 75 mg) không cho thấy tương tác dược động học với rivaroxaban (15 mg) nhưng có sự gia tăng đáng kể về thời gian chảy máu ở một nhóm nhỏ bệnh nhân không tương quan với kết tập tiểu cầu, nồng độ P-selectin hoặc thụ thể GPIIb/IIIa.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với NSAID (bao gồm acid acetylsalicylic) và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu vì những thuốc này thường làm tăng nguy cơ chảy máu (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Các SSRI/SNRI:

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, có thể có khả năng bệnh nhân tăng nguy cơ chảy máu trong trường hợp sử dụng đồng thời với các SSRI hoặc SNRI do ảnh hưởng của các thuốc này trên tiểu cầu đã được ghi nhận. Khi được dùng đồng thời trong các nghiên cứu lâm sàng với rivaroxaban, tỷ lệ biến cố xuất huyết lâm sàng nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng cao hơn ở tất cả các nhóm điều trị.

Warfarin:

Việc chuyển các bệnh nhân từ sử dụng warfarin đối kháng vitamin K (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 cộng gộp (các giá trị INR đơn lẻ được phát hiện lên đến 12), trong khi đối với những tác động lên aPTT, thì sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa và tiềm năng thrombin nội sinh là cộng gộp.

Nếu muốn kiểm tra các tác dụng dược lực học của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi, thì hoạt tính kháng yếu tố Xa, PiCT và Heptest có thể được sử dụng vì những xét 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, ức chế hoạt tính của yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh tác dụng của rivaroxaban.

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

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

Các chất gây cảm ứng CYP3A4:

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

Phối hợp với các liệu pháp khác:

Không quan sát thấy tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng khi rivaroxaban được sử dụng đồng thời với midazolam (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 hay cảm ứng bất kỳ đồng dạng CYP chủ yếu nào như CYP3A4.

Các thông số xét nghiệm:

Các thông số đông máu (ví dụ: PT, aPTT, HepTest) được cho là sẽ bị ảnh hưởng bởi cơ chế tác dụng của rivaroxaban (xem phần "*Đặc tính dược lực học*").

Tính tương kỵ

Không áp dụng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt dữ liệu an toàn

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

Nói chung, 69608 bệnh nhân người lớn trong 19 nghiên cứu pha III và 488 bệnh nhi trong hai nghiên cứu pha II và hai nghiên cứu pha III đã được sử dụng rivaroxaban.

Bảng 1: Số lượng bệnh nhân tham gia 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	Thời gian điều trị tối đa
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối	6097	10 mg	39 ngày
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân bị bệnh	3997	10 mg	39 ngày
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát	6790	Ngày 1-21: 30 mg Ngày 22 và sau đó: 20 mg Sau tối thiểu 6 tháng: 10 mg hoặc 20 mg	21 tháng

Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị kháng đông tiêu chuẩn	329	Liều được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể để đạt được mức tiếp xúc tương tự như ở người lớn được điều trị DVT với 20 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày.	12 tháng
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim	7750	20 mg	41 tháng
Phòng ngừa các biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau ACS	10225	5 mg hoặc 10 mg tương ứng, sử dụng đồng thời với ASA hoặc ASA phối hợp với clopidogrel hoặc ticlopidine	31 tháng
Phòng ngừa biến cố huyết khối xơ vữa động mạch ở bệnh nhân CAD/PAD	18244	5 mg phối hợp với ASA hoặc 10 mg đơn trị liệu	47 tháng
	3256**	5 mg phối hợp với ASA	42 tháng

* Bệnh nhân sử dụng ít nhất một liều rivaroxaban

** Từ nghiên cứu VOYAGER PAD

Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường gặp nhất ở những 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). Chảy máu được báo cáo thường gặp nhất là chảy máu cam (4,5%) và xuất huyết đường tiêu hóa (3,8%).

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

Chỉ định	Xuất huyết bất kỳ	Thiếu máu
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	6,8% bệnh nhân	5,9% bệnh nhân
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân bị bệnh	12,6% bệnh nhân	2,1% bệnh nhân
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát	23% bệnh nhân	1,6% bệnh nhân
Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị kháng đông tiêu chuẩn	39,5% bệnh nhân	4,6% bệnh nhân
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim	28/100 bệnh nhân-năm	2,5/100 bệnh nhân-năm
Phòng ngừa các biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau ACS	22/100 bệnh nhân-năm	1,4/100 bệnh nhân-năm
Phòng ngừa biến cố huyết khối xơ vữa động mạch ở bệnh nhân CAD/PAD	6,7/100 bệnh nhân-năm	0,15/100 bệnh nhân-năm **
	8,38/100 bệnh nhân-năm#	0,74/100 bệnh nhân-năm*** #

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

** Trong nghiên cứu COMPASS, tỷ lệ thiếu máu thấp do áp dụng phương pháp tiếp cận chọn lọc để thu thập biến cố bất lợi.

*** Áp dụng một phương pháp chọn lọc để thu thập các biến cố bất lợi

Từ nghiên cứu VOYAGER PAD

Bảng các tác dụng không mong muốn:

Tần suất xảy ra các phản ứng bất lợi được báo cáo khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân người lớn và trẻ em được tóm tắt trong Bảng 3 dưới đây, được phân loại theo hệ thống cơ quan (MedDRA) và tần suất xảy ra.

Tần suất được quy định như sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$)

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

Ít gặp ($\geq 1/1\,000$ đến $< 1/100$)

Hiếm gặp ($\geq 1/10\,000$ đến $< 1/1\,000$)

Rất hiếm gặp ($< 1/10\,000$)

Chưa biết tần suất (không thể ước lượng được tần suất từ các dữ liệu hiện có)



Bảng 3: Tất cả các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân người lớn trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 hoặc thông qua việc sử dụng sau khi đưa thuốc ra thị trường* và trong hai nghiên cứu pha II và hai nghiên cứu pha III ở bệnh nhân trẻ em

Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết				
Thiếu máu (bao gồm cả thông số xét nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu) ^A , giảm tiểu cầu			
Rối loạn hệ miễn dịch				
	Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch và phù dị ứng		Phản ứng phản vệ bao gồm 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				
Hạ huyết áp, tụt máu				
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất				
Chảy máu cam, ho ra máu			Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan	
Rối loạn tiêu hoá				
Chảy máu nướu răng, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau bụng và dạ dày, khó tiêu, buồn nôn, táo bón ^A , tiêu chảy, nôn ^A	Khô miệng			
Rối loạn gan mật				
Tăng transaminases	Suy gan, tăng bilirubin, tăng alkaline phosphatase máu ^A , tăng GGT ^A	Vàng da, tăng bilirubin liên hợp (có hoặc không kèm theo tăng ALT), ứ mật,		

		viêm gan (bao gồm cả tổn thương tế bào gan)		
Rối loạn da và mô dưới da				
Ngứa (bao gồm các trường hợp ngứa toàn thân hiếm gặp), phát ban, bầm xuất huyết dưới da, xuất huyết ở da và dưới da	Mày đay		Hội chứng Stevens-Johnson / Hội tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng DRESS	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết				
Đau ở đầu chi ^A	Xuất huyết khớp	Xuất huyết cơ		Hội chứng chèn ép khoang thứ phát do chảy máu
Rối loạn thận và tiết niệu				
Xuất huyết đường niệu sinh dục (bao gồm tiểu ra máu và rong kinh ^B), suy thận (bao gồm tăng creatinine máu, tăng urê máu)				Suy thận/suy thận cấp thứ phát do chảy máu đủ để gây giảm tưới máu
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc				
Sốt ^A , phù ngoại vi, giảm sức lực và năng lượng (bao gồm mệt mỏi và suy nhược)	Cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu)	Phù cục bộ ^A		
Các thông số xét nghiệm				
	Tăng LDH ^A , tăng lipase ^A , tăng amylase ^A			
Thương tích, ngộ độc và các biến chứng sau thủ thuật				
Xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật, và xuất huyết vết thương), đụng giập, dịch tiết ra từ vết thương ^A		Giả phình mạch ^C		

- A: quan sát thấy ở 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.
- B: quan sát thấy ở điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát, rất thường gặp ở phụ nữ < 55 tuổi.
- C: được quan sát ở tần suất ít gặp trong phòng ngừa các biến cố huyết khối ở bệnh nhân sau ACS (sau can thiệp mạch vành qua da).
- * Một phương pháp chọn lọc được xác định trước để thu thập biến cố bất lợi đã được áp dụng trong các nghiên cứu pha III được chọn. 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 lựa chọn:

Do cơ chế tác dụng dược lý, rivaroxaban có thể đi kèm với tăng nguy cơ chảy máu ẩn hoặc rõ ràng từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng (bao gồm cả tử vong) sẽ thay đổi tùy theo vị trí và

mức độ hay phạm vi chảy máu và/hoặc thiếu máu (xem phần "*Quá liều và cách xử trí*" "*Xử trí chảy máu*"). Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (tức là chảy máu cam, 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 dài hạn so với điều trị bằng VKA. Do đó, ngoài việc giám sát lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm haemoglobin/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 nghiêm trọng không kiểm soát được và/hoặc dùng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến sự cầm máu (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*" "*Nguy cơ xuất huyết*"). Chảy máu kinh nguyệt có thể nhiều hơn và/hoặc kéo dài.

Các biến chứng xuất huyết có thể biểu hiện như suy nhược, xanh xao, chóng mặt, đau đầu hoặc sưng tấy không rõ nguyên nhân, khó thở và sốc không rõ nguyên nhân. Trong một số trường hợp là một hậu quả của 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 nghiêm trọng như hội chứng chèn ép khoang và suy thận do giảm tưới máu đã được báo cáo đối với rivaroxaban. Do đó, khả năng xuất huyết phải được xem xét khi đánh giá tình trạng ở bất kỳ bệnh nhân dùng thuốc chống đông nào.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các trường hợp quá liều hiếm gặp với liều lên tới 1960 mg đã được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận các biến chứng chảy máu hoặc các phản ứng bất lợi khác (xem phần "*Xử trí chảy máu*"). Do sự hấp thu bị hạn chế, nên hiệu quả ở mức tối đa mà không có thêm sự gia tăng phơi nhiễm trong huyết tương trung bình có thể xảy ra ở liều trên điều trị 50 mg hoặc cao hơn.

Hiện có một chất giải độc (andexanet alfa) đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban (tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng của andexanet alfa).

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

Xử trí chảy máu:

Nếu một biến chứng chảy máu xảy ra ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, thì cần trì hoãn việc uống thuốc tiếp theo hoặc cần ngưng điều trị thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán hủy khoảng 5 đến 13 giờ. Xử trí cho từng cá nhân tùy theo mức độ nghiêm trọng và vị trí xuất huyết. Điều trị triệu chứng thích hợp có thể được sử dụng khi cần thiết, chẳng hạn như nén ép cơ học (ví dụ như đối với chảy máu cam nặng), cầm máu phẫu thuật với các thủ thuật kiểm soát chảy máu, truyền dịch và hỗ trợ về huyết động học, các sản phẩm máu (hồng cầu lắng hoặc huyết tương đông lạnh tươi, tùy thuộc vào tình trạng thiếu máu hoặc bệnh đông máu đi kèm) hoặc tiểu cầu.

Nếu chảy máu không thể được kiểm soát bằng các biện pháp trên, thì có thể sử dụng một chất đảo ngược chất ức chế yếu tố Xa đặc hiệu (andexanet alfa), đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban, hoặc dùng một chất tiền đông máu đặc hiệu, chẳng hạn như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin cô đặc được hoạt hóa (APCC), hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện nay kinh nghiệm lâm sàng còn rất hạn chế với việc sử dụng các thuốc này trên những người đang dùng rivaroxaban. Khuyến nghị cũng dựa trên dữ liệu tiền lâm sàng còn hạn chế. Việc xác định liều yếu tố VIIa tái tổ hợp sẽ được xem xét và điều chỉnh tùy thuộc vào sự cải thiện của tình trạng chảy máu. Tùy thuộc vào khả năng hiện có của cơ sở điều trị, nên xem xét tư vấn với chuyên gia về đông máu trong trường hợp chảy máu nặng (xem phần "*Đặc tính dược lực học*").

Protamine sulfate và vitamin K được cho là không có ảnh hưởng đến hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban.

Kinh nghiệm còn hạn chế với thuốc tranexamic acid và không có kinh nghiệm với thuốc aminocaproic acid và aprotinin ở những người dùng rivaroxaban. Không có cơ sở khoa học nào cho lợi ích cũng như kinh nghiệm về việc sử dụng desmopressin cầm máu toàn thân ở những người dùng rivaroxaban. Do gắn kết với protein huyết tương cao, rivaroxaban không được loại bỏ bằng quá trình thẩm tách.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được trị liệu: Thuốc chống huyết khối, 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 có sinh khả dụng theo đường uống. Sự ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn con đường nội sinh và ngoại sinh của dòng thác đông máu, ức chế cả sự hình thành thrombin và sự phát triển của cục máu đông. Rivaroxaban đã được chứng minh không ức chế thrombin (yếu tố II hoạt hóa) và không có tác dụng trên tiểu cầu.

Tác dụng dược lực học:

Sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa phụ thuộc liều đã được quan sát thấy trên người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng phụ 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 các kết quả khác nhau. Kết quả cho PT được tính theo giây, bởi vì chỉ số INR chỉ được hiệu chuẩn và xác nhận cho coumarin và không thể sử dụng cho bất cứ thuốc chống đông khác.

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban để điều trị và ngăn ngừa tái phát DVT và PE, tỷ lệ 5/95 đối với PT (Neoplastin) 24 giờ sau khi uống thuốc (tức là ở thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) của 15 mg rivaroxaban hai lần mỗi ngày trong khoảng từ 17 đến 32 giây và 20 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày từ 15 đến 30 giây. Ở mức đáy (8-16 giờ sau khi uống thuốc), tỷ lệ 5/95 đối với liều 15 mg hai lần mỗi ngày trong khoảng từ 14 đến 24 giây và đối với liều 20 mg một lần mỗi ngày (18-30 giờ sau khi uống thuốc) từ 13 đến 20 giây.

Ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim sử dụng rivaroxaban để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, tỷ lệ 5/95 cho PT (Neoplastin) 1-4 giờ sau khi uống thuốc (tức là ở thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) trong khoảng từ 14 giây đến 40 giây cho liều 20 mg một lần mỗi ngày và từ 10 giây đến 50 giây ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận mức độ trung bình được điều trị với liều 15 mg một lần mỗi ngày. Ở mức đáy (16-36 giờ sau khi uống thuốc), tỷ lệ 5/95 đối với liều 20 mg một lần mỗi ngày trong khoảng từ 12 đến 26 giây và ở bệnh nhân suy thận mức độ vừa điều trị với liều 15 mg một lần mỗi ngày trong khoảng từ 12 đến 26 giây.

Trong một nghiên cứu được lâm sàng về sự đảo ngược tác dụng dược lực học của rivaroxaban ở đối tượng người lớn khỏe mạnh (n=22), tác dụng của những liều đơn (50 IU/kg) của hai loại PCC khác nhau, PCC 3 yếu tố (Yếu tố II, IX và X) và PCC 4 yếu tố (Yếu tố II, VII, IX và X) đã được đánh giá. PCC 3 yếu tố làm giảm giá trị Neoplastin PT trung bình khoảng 1,0 giây trong vòng 30 phút, so với việc giảm khoảng 3,5 giây quan sát được ở PCC 4 yếu tố. Ngược lại, PCC 3 yếu tố có tác dụng tổng hợp nhanh và mạnh hơn khi đảo ngược những thay đổi trong việc tạo huyết khối nội sinh so với PCC 4 yếu tố (xem phần "Quá liều và cách xử trí").

Thời gian hoạt hoá 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 của rivaroxaban. Không cần thiết phải theo dõi các tham số đông máu trong quá trình điều trị bằng rivaroxaban thường quy trên lâm sàng. Tuy nhiên, nếu có chỉ định lâm sàng, nồng độ rivaroxaban có thể được đo bằng các xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa đã được hiệu chuẩn (xem phần "Đặc tính dược động học").

An toàn và hiệu quả lâm sàng:

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

Các chương trình thử nghiệm lâm sàng được thiết kế để chứng minh hiệu quả của rivaroxaban trong dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ (AF) không do bệnh lý van tim.

Trong nghiên cứu mù đôi then chốt ROCKET-AF, 14264 bệnh nhân được sử dụng hoặc rivaroxaban 20 mg dùng đường uống ngày 1 lần (15 mg dùng đường uống ngày 1 lần ở bệnh nhân có thanh thải creatinine 30-49 mL/phút) hoặc warfarin chuẩn độ tới mục tiêu INR 2,5 (khoảng điều trị 2,0-3,0). Thời gian điều trị trung bình là 19 tháng và tổng toàn bộ thời gian điều trị là 41 tháng.

34,9% bệnh nhân đang điều trị bằng ASA và 11,4% dùng thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III bao gồm amiodarone.

Rivaroxaban không thua kém warfarin về kết cục chính tổng hợp trên đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân không thuộc hệ thần kinh trung ương (non NCS). Ở mỗi nhóm nghiên cứu điều trị theo đề cương nghiên cứu, đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch toàn thân xảy ra ở 188 bệnh nhân dùng rivaroxaban (1,71% mỗi năm) và 241 bệnh nhân đối với warfarin (2,16% mỗi năm) (HR 0,79; khoảng tin cậy 95%, 0,66 - 0,96; $P < 0,001$ không thua kém). Trong tất cả các bệnh nhân đã được chia ngẫu nhiên phân tích theo ITT, các biến cố chính xảy ra ở 269 bệnh nhân dùng rivaroxaban (2,12% mỗi năm) và 306 bệnh nhân dùng warfarin (2,42% mỗi năm) (HR 0,88; khoảng tin cậy 95%, 0,74 - 1,03; $P < 0,001$ không thua kém; $P = 0,117$ vượt trội hơn). Kết quả các kết cục thứ cấp được kiểm tra theo thứ tự phân cấp trong phân tích ITT được trình bày trong Bảng 4.

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

Tỷ lệ xuất hiện của tiêu chí chính về an toàn (các biến cố xuất huyết nặng hoặc xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng) tương tự đối với cả hai nhóm điều trị (xem Bảng 5).

Bảng 4: Kết quả về hiệu quả từ thử nghiệm pha III ROCKET AF

Dân số nghiên cứu	Phân tích ITT về hiệu quả trên bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim
-------------------	--

Liều điều trị	Rivaroxaban 20 mg ngày 1 lần (15 mg ngày 1 lần ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình)	Warfarin chuẩn độ đến mục tiêu INR 2,5 (giới hạn trị liệu 2,0 đến 3,0)	Tỷ lệ rủi ro (khoảng tin cậy 95%) giá trị p, test cho tính trội hơn
	Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	
Đột quỵ, thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương	269 (2,12)	306 (2,42)	0,881 (0,74-1,03) 0,117
Đột quỵ, thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương, 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 hệ thần kinh trung ương, tử vong do bệnh mạch máu và tử vong do nhồi máu cơ tim	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Đột quỵ	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Nhồi máu cơ tim	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Bảng 5: Kết quả về độ an toàn từ thử nghiệm pha III ROCKET AF

Dân số nghiên cứu	Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim ^{a)}		
Liều điều trị	Rivaroxaban 20 mg ngày 1 lần (15 mg ngày 1 lần ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình)	Warfarin chuẩn độ đến mục tiêu INR 2,5 (giới hạn trị liệu 2,0 đến 3,0)	Tỷ lệ rủi ro (khoảng tin cậy 95%) giá trị p
	Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	
Xuất huyết nặng hoặc xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Các biến cố xuất huyết nặng	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Tử vong do xuất huyết*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Xuất huyết ở cơ quan quan trọng*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Xuất huyết nội sọ*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019

Giảm nồng độ Haemoglobin*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Truyền 2 hoặc nhiều hơn 2 đơn vị hồng cầu lắng hoặc máu toàn phần *	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Các biến cố xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Tử vong do mọi nguyên nhân	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Dân số an toàn, trong điều trị

* Ít có ý nghĩa

Ngoài nghiên cứu pha III ROCKET AF, một nghiên cứu đoàn hệ nhãn mở, không can thiệp, sau lưu hành, đơn nhóm, tiến cứu (XANTUS), có đánh giá tập trung các tiêu chí kết quả, bao gồm các biến cố thuyên tắc huyết khối và xuất huyết nặng, đã được tiến hành. 6704 bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim đã được thu nhận để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương (CNS), trong thực hành lâm sàng. Điểm trung bình CHADS2 và HAS BLED đều là 2,0 trong nghiên cứu XANTUS so với điểm trung bình CHADS2 và HAS BLED trong nghiên cứu ROCKET AF lần lượt là 3,5 và 2,8. Xuất huyết nặng xảy ra ở 2,1 trên 100 bệnh nhân - năm. Xuất huyết gây tử vong được báo cáo ở 0,2 trên 100 bệnh nhân - năm và xuất huyết nội sọ ở 0,4 trên 100 bệnh nhân - năm. Đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương được ghi nhận ở 0,8 trên 100 bệnh nhân - năm.

Những quan sát từ thực hành lâm sàng thường quy phù hợp với kết quả được quan sát thấy trong nghiên cứu ROCKET AF.

Trong một nghiên cứu không can thiệp sau khi được cấp phép lưu hành, trên hơn 162000 bệnh nhân từ 4 quốc gia, rivaroxaban đã được kê đơn để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim. Tỷ lệ biến cố đột quỵ do thiếu máu cục bộ là 0,70 (khoảng tin cậy 95% 0,44-1,13) trên 100 bệnh nhân - năm. Xuất huyết dẫn đến nhập viện xảy ra với tỷ lệ biến cố trên 100 bệnh nhân - năm là 0,43 (khoảng tin cậy 95% 0,31-0,59) đối với xuất huyết nội sọ, 1,04 (khoảng tin cậy 95% 0,65-1,66) đối với xuất huyết tiêu hóa, 0,41 (khoảng tin cậy 95% 0,31-0,53) đối với xuất huyết niệu sinh dục và 0,40 (khoảng tin cậy 95% 0,25-0,65) đối với xuất huyết khác.

Bệnh nhân chuyển nhịp:

Một nghiên cứu thăm dò tiến cứu, ngẫu nhiên, nhãn mở, đa trung tâm, đánh giá tiêu chí mù (X-VERT) được thực hiện trên 1504 bệnh nhân (không hoặc đã được điều trị trước đó với thuốc chống đông đường uống) có rung nhĩ không do van tim được chỉ định chuyển nhịp, so sánh rivaroxaban và kháng vitamin K chỉnh liều (tỷ lệ 2:1) trong dự phòng 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, thuyên tắc mạch toàn thân 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; khoảng tin cậy 95% 0,15-1,73; dân số 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; khoảng tin cậy 95% 0,21-2,67, dân số 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 bị rung nhĩ không do bệnh van tim được thực hiện PCI có đặt stent:

Một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở (PIONEER AF-PCI) được thực hiện trên 2124 bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim đã được thực hiện PCI có đặt stent để điều trị bệnh xơ vữa động mạch nguyên phát nhằm so sánh sự an toàn của hai chế độ liều rivaroxaban và một chế độ liều VKA. Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1: 1 để được điều trị tổng thể 12 tháng. Nhóm 1 đã được dùng rivaroxaban 15 mg một lần mỗi ngày (10 mg x 1 lần/ngày ở những bệnh nhân có thanh thải creatinine 30-49 mL/phút) cộng với thuốc ức chế P2Y12. Nhóm 2 đã được dùng rivaroxaban 2,5 mg hai lần mỗi ngày cùng với DAPT (liệu pháp kháng tiểu cầu kép, ví dụ clopidogrel 75mg [hoặc thuốc ức chế P2Y12 thay thế] cộng với acid acetylsalicylic liều thấp [ASA]) trong vòng 1, 6 hoặc 12 tháng, tiếp theo dùng rivaroxaban 15 mg (hoặc 10 mg đối với các đối tượng có thanh thải creatinine 30-49 mL/phút) một lần mỗi ngày cộng với ASA liều thấp. Nhóm 3 đã được điều trị bằng VKA điều chỉnh liều, cộng với DAPT trong 1, 6 hoặc 12 tháng, sau đó

dùng VKA điều chỉnh liều với ASA liều thấp.

Tiêu chí an toàn chính, các biến cố xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng xảy ra lần lượt ở 109 (15,7%), 117 (16,6%) và 167 (24,0%) ở nhóm 1, nhóm 2 và nhóm 3, tương ứng (HR 0,59; khoảng tin cậy 95% 0,47-0,76, $p < 0,001$, và HR 0,63, khoảng tin cậy 95% 0,50-0,80, $p < 0,001$, tương ứng). Tiêu chí phụ (tiêu chí kết hợp của các biến cố tím mạch, tử vong do tím mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ) xảy ra ở 41 (5,9%), 36 (5,1%) và 36 (5,2%) bệnh nhân trong nhóm 1, nhóm 2 và nhóm 3. Mỗi phác đồ dùng rivaroxaban cho thấy có sự giảm đáng kể các biến cố xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng so với chế độ VKA ở những bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim mà đã được thực hiện PCI có đặt stent.

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

Điều trị và 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 12800 bệnh nhân được nghiên cứu trên bốn nghiên cứu lâm sàng pha III, ngẫu nhiên có kiểm chứng (EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Mở 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. Thời gian điều trị được kết hợp nói chung trên tất cả các nghiên cứu là 21 tháng.

Trong nghiên cứu EINSTEIN DVT, 3449 bệnh nhân có DVT cấp tính được nghiên cứu để điều trị DVT và dự phòng tái phát DVT và PE (bệnh nhân PE có triệu chứng được loại trừ khỏi nghiên cứu này). Thời gian điều trị là 3, 6 hoặc 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của nghiên cứu viên.

Trong 3 tuần đầu tiên điều trị DVT cấp tính, rivaroxaban 15 mg được chỉ định ngày 2 lần. Sau đó, sử dụng liều rivaroxaban 20 mg ngày 1 lần.

Trong EINSTEIN PE, 4832 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 là 3, 6 hoặc 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của bác sĩ nghiên cứu.

Đối với điều trị khởi đầu PE cấp rivaroxaban 15 mg được dùng hai lần mỗi ngày trong ba tuần. Tiếp sau đó là rivaroxaban 20 mg, 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 mở rộng 1197 bệnh nhân mắc DVT và PE được nghiên cứu để dự phòng tái phát DVT và PE. 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 theo đánh giá lâm sàng của nghiên cứu viên. Rivaroxaban 20 mg ngày 1 lần được so sánh với giả dược.

EINSTEIN DVT, PE và Mở 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 3396 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 DVT hoặc PE tái phát có triệu chứng không tử vong. 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 20 mg ngày một lần và Rivaroxaban 10 mg ngày một lần được so sánh với 100 mg 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.

Trong nghiên cứu EINSTEIN DVT (xem Bảng 6), rivaroxaban được chứng minh không thua kém so với enoxaparin/VKA trên tiêu chí chính, ($p < 0,0001$ (kiểm tra tính không thua kém); Tỷ lệ rủi ro (HR): 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (kiểm tra tính trội hơn)). 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 (khoảng tin cậy 95%: 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 6: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III EINSTEIN DVT

Dân số nghiên cứu	3449 bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính có triệu chứng	
	Rivaroxaban ^{a)}	Enoxaparin/VKA ^{b)}
Liều dùng và thời gian điều trị	3, 6 hoặc 12 tháng N = 1731	3, 6 hoặc 12 tháng N = 1718
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
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%)
Xuất huyết nặng	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg ngày hai lần trong 3 tuần sau đó 20 mg ngày một lần.

b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, VKA dùng cùng lúc và tiếp tục sau đó

* $p < 0,0001$ (tính không kém hơn đối với HR được định rõ trước là 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (tính trội hơn).

Trong nghiên cứu EINSTEIN PE (xem Bảng 7) 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 (khoảng tin cậy 95%: 0,633-1,139), 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 (khoảng tin cậy 95%: 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 (khoảng tin cậy 95%: 0,308 - 0,789).

Bảng 7: Các kết quả hiệu quả và an toàn từ nghiên cứu pha III EINSTEIN PE

Dân số nghiên cứu	4832 bệnh nhân có thuyên tắc phổi cấp có triệu chứng	
	Rivaroxaban ^{a)}	Enoxaparin/VKA ^{b)}
Liều và thời gian điều trị	3, 6 hoặc 12 tháng N = 2419	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 ($< 0,1\%$)
Tử vong do PE/Tử vong trong đó không loại trừ PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Xuất huyết nặng hay xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Xuất huyết nặng	26 (1,1%)	52 (2,2%)

- a) Rivaroxaban 15 mg ngày 2 lần trong 3 tuần sau đó dùng 20 mg ngày một lần
b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, VKA dùng cùng lúc và tiếp tục sau đó
* $p < 0,0026$ (không thua kém so với HR được 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 8).

Bảng 8: Các kết quả gộp về hiệu quả và an toàn từ các nghiên cứu pha III EINSTEIN DVT và EINSTEIN PE

Dân số nghiên cứu	8281 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi cấp có triệu chứng	
Liều lượng và thời gian điều trị	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 hoặc 12 tháng N = 4150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 hoặc 12 tháng N = 4131
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 ($< 0,1\%$)
Tử vong do PE/Tử vong trong đó không loại trừ PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Xuất huyết nặng hay xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Xuất huyết nặng	40 (1,0%)	72 (1,7%)

- c) Rivaroxaban 15 mg ngày 2 lần trong 3 tuần sau đó dùng 20 mg ngày một lần
d) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, VKA dùng cùng lúc và tiếp tục sau đó
* $p < 0,0001$ (không thua kém so với HR được định trước là 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

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 (khoảng tin cậy 95%: 0,614 - 0,967), giá trị p danh nghĩa (nominal p value) $p = 0,0244$.

Trong nghiên cứu EINSTEIN MỞ RỘNG (xem Bảng 9), rivaroxaban hiệu quả hơn so với giả được 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 20 mg ngày 1 lần so với nhóm dùng giả được. 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 20 mg ngày 1 lần so với giả được.

Bảng 9: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III EINSTEIN MỞ RỘNG

Dân số nghiên cứu	1197 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	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%)
Tử vong do PE/Tử vong trong đó không loại trừ PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Xuất huyết nặng	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg ngày một lần

* $p < 0,0001$ (tính 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 so với acid acetylsalicylic 100 mg trong các tiêu chí hiệu quả chính. Tiêu chí hiệu quả phụ giảm đáng kể khi so sánh rivaroxaban 20 mg hoặc 10 mg so với 100 mg acid acetylsalicylic. Tiêu chí chính về an toàn (các biến cố xuất huyết nặng) là tương tự ở bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban 20 mg và 10 mg ngày một lần so với acid acetylsalicylic 100 mg.

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

Dân số nghiên cứu	3396 bệnh nhân tiếp tục phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát		
Liều điều trị	Rivaroxaban 20 mg ngày 1 lần N = 1107	Rivaroxaban 10 mg ngày 1 lần N = 1127	ASA 100 mg ngày 1 lần N = 1131
Thời gian điều trị, trung vị [khoảng giữa các 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%)
Tử vong do PE/Tử vong trong đó không loại trừ PE	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
VTE, MI, đột quỵ, hoặc thuyên tắc mạch toàn thân không do NCS tái phát có triệu chứng	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Xuất huyết nặng	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TE tái phát có triệu chứng hoặc xuất huyết nặng (lợi ích lâm sàng ròng)	23 (2,1%)*	17 (1,5%)**	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (tính vượt trội) rivaroxaban 20 mg ngày 1 lần so với ASA 100 mg ngày 1 lần; HR = 0,34 (0,20-0,59)

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

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

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

Ngoài chương trình pha III EINSTEIN, một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu, không can thiệp, nhân 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%. Có sự khác biệt về đặc điểm cơ bản của bệnh nhân bao gồm tuổi, ung thư và suy thận. Một phân tích phân tầng điểm xu hướng được xác định trước đã được sử dụng để điều chỉnh các khác biệt cơ bản đo được nhưng các khác biệt còn lại có thể ảnh hưởng đến kết quả. 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 (khoảng tin cậy 95% 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 khi được cấp phép, trên hơn 40000 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 biến cố thuyên tắc huyết khối/huyết khối tĩnh mạch có triệu chứng/rõ ràng trên lâm sàng dẫn đến nhập viện dao động từ 0,64 (khoảng tin cậy 95% 0,40-0,97) ở Anh đến 2,30 (khoảng tin cậy 95% 2,11-2,51) ở Đức. Xuất huyết dẫn đến nhập viện xảy ra với tỷ lệ biến cố trên 100 bệnh nhân-năm là 0,31 (khoảng tin cậy 95% 0,23-0,42) đối với chảy máu nội sọ, 0,89 (khoảng tin cậy 95% 0,67-1,17) đối với xuất huyết tiêu hóa, 0,44 (khoảng tin cậy 95% 0,26-0,74) đối với xuất huyết niệu sinh dục và 0,41 (khoảng tin cậy 95% 0,31-0,54) đối với xuất huyết khác.

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

Trong một nghiên cứu được nghiên cứu viên tài trợ, đa trung tâm, nhân mở, phân nhóm ngẫu nhiên 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 tuyển 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 20 mg (bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 50 mL/phút dùng 15 mg) 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 nhóm rivaroxaban (4 trường hợp đột quỵ thiếu máu cục bộ và 3 trường hợp nhồi máu cơ tim). Không có biến cố nào được báo cáo ở nhóm warfarin. Xuất huyết nặng gặp ở 4 bệnh nhân (7%) của nhóm rivaroxaban và 2 bệnh nhân (3%) của nhóm warfarin.

Trẻ em:

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đã bỏ yêu cầu nộp kết quả nghiên cứu với sản phẩm thuốc tham chiếu có chứa rivaroxaban trong tất cả các phân nhóm bệnh nhi để phòng ngừa các biến cố thuyên tắc huyết khối (xem phần "*Liều dùng và cách dùng*") để biết thông tin về việc sử dụng thuốc cho trẻ em).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

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

Sự hấp thu theo đường uống của rivaroxaban là gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống khá cao (80 - 100%) đối với liều thuốc viên 2,5 mg và 10 mg, bất kể trong điều kiện đói hay no. Dùng thuốc đồng thời với thức ăn không làm ảnh hưởng tới AUC hoặc C_{max} của rivaroxaban ở liều 2,5 mg và 10 mg.

Do mức độ hấp thu giảm, sinh khả dụng đường uống của viên rivaroxaban 20 mg uống lúc đói chỉ đạt 66%. Khi uống rivaroxaban 20 mg cùng với thức ăn làm tăng AUC trung bình 39% so với khi uống thuốc vào lúc đói, cho thấy thuốc hấp thu hầu như hoàn toàn và có sinh khả dụng đường uống cao. Rivaroxaban 15 mg and 20 mg được sử dụng cùng với thức ăn (xem phần "*Liều dùng và cách dùng*").

Ở tình trạng đói, dược động học của rivaroxaban xấp xỉ tuyến tính với liều lên đến khoảng 15 mg một lần mỗi ngày. Ở tình trạng no, sự hấp thu của viên rivaroxaban 10 mg, 15 mg, 20 mg tỷ lệ thuận với liều dùng. Ở liều cao hơn, rivaroxaban cho thấy sự hấp thu bị hạn chế khi hòa tan với giảm sinh khả dụng và giảm tốc độ hấp thu khi tăng liều.

Tính biến thiên trong dược động học của rivaroxaban vừa phải với tính biến thiên giữa các cá thể (CV%) trong giới hạn từ 30% đến 40%.

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

dẫn đến giảm hấp thu và tiếp xúc rivaroxaban.

Sinh khả dụng (AUC và C_{max}) là tương đương với sản phẩm thuốc tham chiếu chứa 20 mg rivaroxaban được dùng bằng đường uống dưới dạng viên nén được nghiền và trộn với táo nghiền, hoặc hỗn dịch trong nước và được dùng qua ống thông dạ dày sau bữa ăn lỏng, so với dạng viên nén nguyên vẹn. Dựa vào hồ sơ dược động học tỷ lệ với liều có thể dự đoán được của rivaroxaban, các kết quả về sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho các liều rivaroxaban thấp hơn.

Phân bố:

Thuốc gắn kết cao với protein huyết tương người, khoảng 92% tới 95%, chủ yếu với thành phần albumin. Thể tích phân bố ở mức vừa phải với giá trị V_{ss} khoảng 50 L.



Chuyển hóa và thải trừ:

Khoảng 2/3 liều rivaroxaban uống vào bị thoái biến do chuyển hoá, sau đó một nửa sẽ được thải trừ qua thận và phần còn lại qua phân. 1/3 liều dùng được thải trừ trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu, chủ yếu qua bài tiết tích cực ở thận.

Rivaroxaban được chuyển hoá qua CYP3A4, CYP2J2, và cơ chế độc lập với CYP. Sự thoái biến do oxyd hóa phân nửa morpholinone và thủy phân các liên kết amide là các vị trí sinh chuyển hoá chính. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, rivaroxaban là chất nền của protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và BCRP (protein đối kháng ung thư vú).

Rivaroxaban dạng không bị chuyển hoá là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người không có chất chuyển hoá tuần hoàn chủ yếu hoặc có hoạt tính nào. Với độ thanh thải cơ thể khoảng 10 L/giờ, có thể xếp rivaroxaban vào nhóm các thuốc thanh thải chậm. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 1 mg, thời gian bán thải khoảng 4,5 giờ. Sau khi uống, tốc độ đào thải trở nên hạn chế. Sự thải trừ của rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán hủy từ 5 đến 9 giờ ở người trẻ tuổi và từ 11 đến 13 giờ ở người cao tuổi.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

Giới tính:

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

Người già:

Nồng độ thuốc trong huyết tương bệnh nhân cao tuổi cao hơn so với ở bệnh nhân trẻ tuổi với các giá trị AUC trung bình cao hơn khoảng 1,5 lần, chủ yếu là do giảm độ thanh thải qua thận và toàn phần. Không cần điều chỉnh liều cho người già.

Sự khác biệt giữa cân nặng:

Những bệnh nhân ở những thái cực trọng lượng cơ thể (< 50 kg hoặc > 120 kg) chỉ có ảnh hưởng rất ít đến nồng độ thuốc rivaroxaban trong huyết tương (dưới 25%). Không cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân này.

Sự khác biệt giữa các dân tộc:

Không có sự khác biệt trên lâm sàng giữa các dân tộc người da trắng, người Mỹ gốc Phi, người gốc Tây Ban Nha, người Nhật Bản hoặc người Trung Quốc liên quan đến dược động học và dược lực học của rivaroxaban.

Suy gan:

Bệnh nhân xơ gan với tổn thương gan nhẹ (phân loại Child Pugh A) chỉ bị thay đổi rất ít về dược động học của rivaroxaban (AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,2 lần), gần như giống nhóm đối chứng khỏe mạnh. Ở bệnh nhân xơ gan với tổn thương gan trung bình (phân loại Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban tăng lên đáng kể, gấp 2,3 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh. AUC của phần thuốc tự do tăng lên 2,6 lần. Những bệnh nhân này cũng bị giảm thải trừ 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 tính của yếu tố Xa tăng lên với hệ số 2,6 ở bệnh nhân suy gan trung bình khi so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài thời gian PT cũng tăng lên tương tự với hệ số 2,1. Bệnh nhân suy gan trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban, dẫn tới mối tương quan PK/PD dốc hơn giữa nồng độ và PT.

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

Suy thận:

Có sự gia tăng nồng độ rivaroxaban tương quan với sự suy giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua phép đo độ thanh thải creatinine. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ (thanh thải creatinine 50-80 mL/phút), trung bình (thanh thải creatinine 30-49 mL/phút) hoặc

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

Do gắn kết với protein huyết tương cao, rivaroxaban không được loại bỏ bằng thẩm tách.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 mL/phút. Xiltess phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân 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 điều trị DVT 20 mg ngày một lần, nồng độ trung bình hình học (khoảng dự đoán 90%) 2-4 giờ và khoảng 24 giờ sau khi uống thuốc (đại diện xấp xỉ cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng thời gian dùng thuốc) tương ứng là 215 (22-535) và 32 (6-239) mcg/L.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học:

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

Trẻ em:

Độ an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập trong các chỉ định phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không phải do van tim cho trẻ em và thanh thiếu niên nhỏ hơn hoặc bằng 18 tuổi.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu tiền 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 ánh sáng, 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 độc tính liều lặp lại chủ yếu là do hoạt tính dược lực học quá mức của rivaroxaban. Ở chuột cống, nồng độ IgG và IgA trong huyết tương tăng lên được quan sát thấy ở các mức phơi nhiễm có liên quan về mặt lâm sàng.

Ở chuột cống, không thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của con đực hoặc con 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 đối với phôi thai (mất sau khi làm tổ, cốt hóa chậm/tiến triển, gan có nhiều đốm sáng màu) và tăng tỷ lệ mắc các dị tật thông thường cũng như những thay đổi của nhau thai đã được quan sát thấy ở các nồng độ trong huyết tương có liên quan về mặt lâm sàng. Trong nghiên cứu trước và sau khi sinh ở chuột, đã quan sát thấy giảm khả năng sống sót của chuột con ở liều gây độc cho chuột.

Rivaroxaban đã được thử nghiệm trên chuột cống chưa trưởng thành trong thời gian điều trị kéo dài đến 3 tháng bắt đầu từ ngày thứ 4 sau khi sinh cho thấy có sự gia tăng xuất huyết quanh bao quy đầu không liên quan đến liều dùng. Chưa quan sát thấy bằng chứng về độc tính với cơ quan đích cụ thể.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, trong bao bì gốc để tránh ẩm.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp giấy chứa 1 hoặc 2 hoặc 4 hoặc 7 vỉ (OPA/Al/PVC//Al) x 14 viên nén bao phim.

Hộp giấy chứa 1 hoặc 10 vỉ (OPA/Al/PVC//Al) x 10 viên nén bao phim.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

EGIS PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED COMPANY

Trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary

Nhà máy: 1165 Budapest, Bökényföldi út 118-120., Hungary

