https://trungtamthuoc.com/

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Naxat 20 mg

(Rivaroxaban 20 mg)

1. Tên thuốc

Naxat 20 mg

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

3. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim Naxat 20 mg có chứa:

Hoạt chất: 20 mg rivaroxaban.

Tá dược viên nhân: Lactose monohydrate, Sodium laurilsulfate, Hypromellose (E464) Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose (E460), Colloidal silica anhydrous.
Tá dược bao phim Opadry® Orange 04F530010 bao gồm: Hypromellose (E464), Titanium dioxide (E171), Macrogol, Sunset yellow FCF (E110), Iron oxide red (E172), Iron oxide yellow (E172), Iron oxide black (E172).

4. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Viên nén bao phim màu cam, hình tròn, hai mặt lồi (đường kính khoảng 7 mm) có khắc số "20" ở một mặt.

https://trungtamthuoc.com/

5. Chỉ định

Người lớn

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

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

Trẻ em

Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) và dự phòng VTE tái phát ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi và cân nặng trên 50 kg sau ít nhất 5 ngày điều trị chống đông đường tiêm ban đầu.

6. Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

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

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

Việc điều trị bằng Naxat nên được tiếp tục trong thời gian dài nếu lợi ích phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân lớn hơn nguy cơ chảy máu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Nếu quên uống một liều, bệnh nhân nên uống Naxat ngay khi nhớ ra và tiếp tục uống thuốc vào ngày hôm sau với liều dùng một lần mỗi ngày theo khuyến cáo. Không nên dùng gấp đôi liều trong cùng một ngày để bù cho liều đã quên không uống.

Điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa DVT và PE tái phát ở người lớn

Liều khuyến cáo cho việc bắt đầu điều trị DVT hoặc PE cấp tính là 15 mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần đầu tiên, sau đó là 20 mg x 1 lần/ngày để tiếp tục điều trị và phòng ngừa DVT và PE tái phát.

Thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) nên được cân nhắc ở những bệnh nhân bị DVT hoặc PE do các yếu tố nguy cơ lớn tạm thời gây ra (ví dụ như đại phẫu hoặc chấn thương gần đây). Thời gian điều trị dài hơn nên được xem xét đối với các bệnh nhân bị DVT hoặc PE có yếu tố khởi phát không liên quan đến các yếu tố nguy cơ lớn tạm thời, DVT hoặc PE không rõ nguyên nhân hoặc có tiền sử DVT hoặc PE tái phát.

https://trungtamthuoc.com/

Khi cần phòng ngừa DVT và PE tái phát (sau khi hoàn thành liệu pháp điều trị DVT hoặc PE ít nhất 6 tháng), liều khuyến cáo là 10 mg một lần mỗi ngày. Ở những bệnh nhân được coi là có nguy cơ tái phát DVT hoặc PE cao, chẳng hạn như những người có bệnh đi kèm phức tạp hoặc những người đã tái phát DVT hoặc PE khi phòng ngừa bằng Naxat 10 mg một lần mỗi ngày, nên cân nhắc dùng liều Rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày.

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

	Khoảng thời gian	**Lịch trình liều dùng**	**Tổng liều dùng hàng ngày**
Điều trị và phòng ngừa DVT và PE tái phát	Ngày 1 – 21	15 mg hai lần mỗi ngày	30mg
	Ngày 22 trở đi	20 mg một lần mỗi ngày	20mg
Phòng ngừa DVT và PE tái phát	Sau khi hoàn thành ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE	10 mg một lần mỗi ngày hoặc 20 mg một lần mỗi ngày	10mg hoặc 20 mg

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

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

Điều trị VTE và phòng ngừa VTE tái phát ở trẻ em và thanh thiếu niên
Điều trị bằng Naxat ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi nên được bắt đầu sau ít nhất 5 ngày điều trị chống đông đường tiêm ban đầu (xem mục Đặc tính dược lực học).

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

- Cân nặng cơ thể từ 50 kg trở lên:
  Liều dùng khuyến cáo là 20 mg rivaroxaban mỗi ngày một lần. Đây là liều tối đa trong ngày.
- Cân nặng cơ thể từ 30 đến 50 kg:

https://trungtamthuoc.com/

Liều dùng khuyến cáo là 15 mg rivaroxaban mỗi ngày một lần. Đây là liều tối đa trong ngày.

- Đối với bệnh nhân có cân nặng dưới 30 kg, tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc rivaroxaban dạng cốm để pha hỗn dịch uống.

Cần theo dõi cân nặng của trẻ và xem xét liều dùng thường xuyên để đảm bảo duy trì liều điều trị phù hợp. Việc điều chỉnh liều chỉ nên dựa trên những thay đổi về cân nặng cơ thể.

Việc điều trị nên được tiếp tục trong ít nhất 3 tháng đối với trẻ em và thanh thiếu niên. Khi cần thiết về mặt lâm sàng, thời gian điều trị có thể kéo dài đến 12 tháng. Hiện chưa có dữ liệu ở trẻ em để hỗ trợ việc giảm liều sau 6 tháng điều trị. Lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị sau 3 tháng cần được đánh giá riêng biệt cho từng bệnh nhân, cân nhắc giữa nguy cơ tái phát huyết khối và nguy cơ chảy máu tiềm ẩn.
Nếu quên một liều, liều bị quên nên được uống càng sớm càng tốt ngay sau khi nhớ ra, nhưng chỉ trong cùng một ngày. Nếu không thể uống trong ngày đó, bệnh nhân nên bỏ qua liều và tiếp tục với liều tiếp theo như chỉ định. Tuyệt đối không được dùng gấp đôi liều để bù cho liều đã quên.

Chuyển từ thuốc kháng vitamin K (VKA) sang Naxat

- Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân :
  Nên ngừng điều trị bằng VKA và bắt đầu điều trị bằng Naxat khi chỉ số INR ≤ 3,0.
- Điều trị DVT, PE và dự phòng tái phát ở người lớn và điều trị VTE và dự phòng tái phát ở trẻ em:
  Nên ngừng điều trị bằng VKA và bắt đầu điều trị bằng Naxat khi INR ≤ 2,5.

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

Chuyển từ Naxat sang thuốc kháng vitamin K (VKA)

Có thể xảy ra tình trạng chống đông không đầy đủ trong thời gian chuyển tiếp từ rivaroxaban sang VKA. Cần đảm bảo tình trạng chống đông đầy đủ, liên tục trong bất kỳ thời gian chuyển đổi sang thuốc chống đông thay thế. Cần lưu ý rằng rivaroxaban có thể góp phần làm tăng chỉ số INR. 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 (thực hiện sau 24 giờ so với liều dùng rivaroxaban trước đó nhưng trước liều dùng rivaroxaban tiếp theo). Sau khi ngừng dùng Naxat, tiến hành xét nghiệm INR 24

https://trungtamthuoc.com/

giờ sau liều dùng cuối cùng để có kết quả tin cậy (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược động học).

Trẻ em:
Trẻ em chuyển từ Naxat sang VKA cần tiếp tục dùng Naxat trong 48 giờ sau liều VKA đầu tiên. Sau 2 ngày dùng đồng thời, cần đo INR trước liều Naxat kế tiếp. Việc dùng đồng thời Naxat và VKA nên được tiếp tục cho đến khi INR ≥ 2,0. Sau khi ngừng dùng Naxat, tiến hành xét nghiệm INR 24 giờ sau liều dùng cuối cùng để có kết quả tin cậy (xem mục trên và phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Chuyển từ thuốc chống đông đường tiêm sang Naxat
Đối với bệnh nhân người lớn và trẻ em hiện đang dùng thuốc chống đông đường tiêm, ngừng thuốc chống đông đường tiêm và bắt đầu dùng Naxat từ 0 đến 2 giờ trước thời điểm phải dùng thuốc chống đông đường tiêm tiếp theo (ví dụ như heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc tại thời điểm ngừng thuốc chống đông đường tiêm liên tục (ví dụ như heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch).

Chuyển từ Naxat sang thuốc chống đông đường tiêm
Ngừng dùng Naxat và tiêm liều thuốc chống đông đường tiêm đầu tiên vào thời điểm dùng liều Naxat tiếp theo.

Bệnh nhân đặc biệt
Suy thận
Người lớn:
Dữ liệu lâm sàng hạn chế đối với bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban trong huyết tương tăng đáng kể. Do đó, Naxat phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

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

- Để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim, liều khuyến cáo là 15 mg một lần mỗi ngày (xem mục Đặc tính dược động học).
- Để điều trị DVT, điều trị PE và dự phòng DVT và PE tái phát: bệnh nhân nên được điều trị bằng 15 mg hai lần mỗi ngày trong 3 tuần đầu tiên. Sau đó, khi liều khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ngày, nên cân nhắc giảm liều từ 20 mg x 1 lần/ngày xuống 15 mg x 1 lần/ngày nếu đánh giá nguy cơ

https://trungtamthuoc.com/

chảy máu của bệnh nhân lớn hơn nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi. Khuyến cáo sử dụng liều 15 mg dựa trên mô hình PK 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).
Khi liều khuyến cáo là 10 mg một lần mỗi ngày, không cần phải điều chỉnh liều so với liều khuyến cáo.

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

Trẻ em:

- Trẻ em và thanh thiếu niên bị suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận 50 - 80 mL/phút/1,73 m^2) : dựa trên dữ liệu ở người lớn và dữ liệu còn hạn chế ở trẻ em (xem mục Đặc tính dược động học), không cần điều chỉnh liều.
- Trẻ em và thanh thiếu niên bị suy thận trung bình hoặc nặng (tốc độ lọc cầu thận < 50 mL/phút/1,73 m^2) : Không khuyến cáo dùng Naxat vì chưa có dữ liệu lâm sàng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Suy gan

Naxat chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu có ý nghĩa lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan có Child Pugh B và C (xem mục Chống chỉ định và Đặc tính dược động học).
Không có dữ liệu lâm sàng ở trẻ em bị suy gan.

Người cao tuổi

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

Cân nặng cơ thể

Không cần điều chỉnh liều cho người lớn (xem mục Đặc tính dược động học)
Đối với trẻ em, liều dùng được xác định dựa trên cân nặng cơ thể.

Giới tính

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

Bệnh nhân thực hiện chuyển nhịp tim

https://trungtamthuoc.com/

Naxat có thể được bắt đầu hoặc tiếp tục sử dụng ở những bệnh nhân cần thực hiện chuyển nhịp tim.
Đối với chuyển nhịp tim có hướng dẫn bằng siêu âm tim qua thực quản (TEE) ở những bệnh nhân chưa từng điều trị chống đông trước đó, điều trị bằng Naxat nên được bắt đầu ít nhất 4 giờ trước khi chuyển nhịp để đảm bảo hiệu quả chống đông đầy đủ (xem mục Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học). Ở tất cả bệnh nhân, cần xác nhận trước khi thực hiện chuyển nhịp rằng bệnh nhân đã dùng Naxat đúng theo chỉ định. Việc quyết định bắt đầu điều trị và thời gian điều trị nên dựa trên các khuyến nghị đã được thiết lập trong hướng dẫn điều trị chống đông cho bệnh nhân thực hiện chuyển nhịp tim.

Bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim được can thiệp động mạch vành qua da (PCI) có đặt stent
Có ít kinh nghiệm về việc giảm liều rivaroxaban 15 mg một lần mỗi ngày (hoặc rivaroxaban 10 mg một lần mỗi ngày cho bệnh nhân suy thận mức độ trung bình [độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút]) kết hợp thuốc ức chế P2Y12 trong thời gian tối đa 12 tháng ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim cần dùng thuốc chống đông đường uống và thực hiện PCI kèm đặt stent (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học).

Trẻ em
Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở trẻ em từ 0 đến < 18 tuổi chưa xác định trong chỉ định dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim. Dữ liệu không có sẵn. Do đó, không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi trong các chỉ định khác ngoài điều trị VTE và dự phòng VTE tái phát.

Cách dùng
Người lớn
Naxat được dùng qua đường uống.
Thuốc này phải được uống cùng thức ăn (xem mục Đặc tính dược động học).

Nghiền viên thuốc
Đối với những bệnh nhân không thể nuốt toàn bộ viên thuốc, có thể nghiền viên thuốc Naxat và trộn với nước hoặc táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và uống. Sau khi nghiền viên nén bao phim Naxat 15 mg hoặc 20 mg, nên uống ngay cùng với thức ăn.
Naxat nghiền nát cũng có thể được đưa qua ống thông dạ dày (xem mục Đặc tính dược động học).

Trẻ em và thanh thiếu niên nặng trên 50 kg
Naxat được dùng qua đường uống.
Bệnh nhân cần được hướng dẫn nuốt nguyên viên thuốc cùng với một ít nước. Thuốc cũng nên được uống cùng với thức ăn (xem mục Đặc tính dược động học). Các viên thuốc nên được uống cách nhau khoảng 24 giờ.

https://trungtamthuoc.com/

Trong trường hợp bệnh nhân nôn ngay hoặc nôn trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc, nên cho bệnh nhân uống lại liều mới. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân nôn sau hơn 30 phút uống thuốc, không được uống lại liều đó và nên uống liều tiếp theo theo lịch trình.

Không được bẻ viên thuốc để chia liều viên thuốc.

Nghiền viên thuốc

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, nên sử dụng thuốc rivaroxaban dạng cốm để pha hỗn dịch uống.

Trong trường hợp hỗn dịch uống không có sẵn ngay, nếu kê đơn liều 15 mg hoặc 20 mg rivaroxaban, có thể nghiền viên 15 mg hoặc 20 mg và trộn với nước hoặc nước táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và sau đó cho bệnh nhân uống.

Viên thuốc đã nghiền có thể được dùng qua ống thông mũi - dạ dày hoặc ống thông dạ dày (xem mục Đặc tính dược động học).

7. Chống chỉ định

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

Đang có chảy máu nặng trên lâm sàng.

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 có nguy cơ chảy máu cao, chấn thương não hoặc cột sống gần đây, phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt gần đây, xuất huyết nội sọ gần đây, giãn tĩnh mạch thực quản đã biết hoặc nghi ngờ, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch hoặc bất thường mạch máu lớn trong cột sống hoặc nội sọ.

Điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông nào khác, ví dụ như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v.), các dẫn xuất heparin (fondaparinux, v.v.), thuốc chống đông đường uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, v.v.), trừ những trường hợp đặc biệt trong liệu trình chuyển đổi thuốc chống đông (xem mục Liều dùng và cách dùng) hoặc khi UFH được dùng ở liều cần thiết để duy trì mở ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch trung tâm (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Bệnh nhân mắc bệnh gan liên quan đến bệnh lý đông máu và nguy cơ chảy máu có ý nghĩa trên lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan có Child Pugh B và C (xem mục Đặc tính dược động học).

https://trungtamthuoc.com/

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

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Khuyến cáo nên theo dõi lâm sàng phù hợp với hướng dẫn chống đông máu trong suốt thời gian điều trị.

Nguy cơ xuất huyết

Cũng như các thuốc chống đông khác, bệnh nhân dùng Naxat cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu chảy máu. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng trong các tình trạng có nguy cơ xuất huyết cao. Nên ngừng dùng Naxat nếu xảy ra xuất huyết (xem mục Quá liều và cách xử trí).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (như chảy máu cam, lợi, tiêu hóa, tiết niệu sinh dục bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc chảy máu kinh nguyệt nhiều hơn) và thiếu máu được thấy thường xuyên hơn trong quá trình điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ, thì các test xét nghiệm hemoglobin/hematocrit có thể có giá trị để phát hiện chảy máu tiềm ẩn và định lượng mức độ ảnh hưởng trên lâm sàng khi xuất huyết rõ ràng, khi được xem là thích đáng.

Một vài phân nhóm bệnh nhân, như được nêu chi tiết bên dưới, có nguy cơ chảy máu cao hơn. Những bệnh nhân này cần 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 mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Bất kỳ tình trạng giảm hemoglobin hoặc huyết áp nào không rõ nguyên nhân đều phải tìm kiếm vị trí chảy máu.

Mặc dù việc điều trị bằng rivaroxaban không cần phải theo dõi thường quy mức độ phơi nhiễm, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo lường với xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa được hiệu chuẩn có thể hữu ích trong những trường hợp ngoại lệ khi kiến thức về mức độ phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp đưa ra quyết định lâm sàng, ví dụ như quá liều và phẫu thuật cấp cứu (xem mục Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học).

Trẻ em

Có ít dữ liệu ở trẻ em bị huyết khối tĩnh mạch não và xoang có nhiễm trùng CNS (xem mục Đặc tính dược lực học). Nguy cơ chảy máu nên được đánh giá cẩn thận trước và trong quá trình điều trị bằng rivaroxaban.

Suy thận

Ở những bệnh nhân trưởng thành bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương có thể tăng đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần) có thể dẫn đến

https://trungtamthuoc.com/

tăng nguy cơ chảy máu. Naxat phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút (xem mục Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược động học).
Naxat nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận đang dùng đồng thời các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).
Naxat không được khuyến cáo dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên bị suy thận trung bình hoặc nặng (tốc độ lọc cầu thận < 50 mL/phút/1,73 $m2^{1}$, vì chưa có dữ liệu lâm sàng.

Tương tác với các thuốc khác

Không khuyến cáo sử dụng Naxat ở những bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống nấm nhóm azole tác dụng toàn thân (như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) hoặc thuốc chống HIV ức chế protease (ví dụ ritonavir). Các thuốc này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp và do đó có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (trung bình cao gấp 2,6 lần) tới mức có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu trên lâm sàng. Không có dữ liệu lâm sàng nào ở trẻ em đang điều trị toàn thân đồng thời với chất ức chế mạnh cả CYP 3A4 và P- gp (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu như thuốc chống viêm không steroid (NSAID), acid acetylsalicylic 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 mắc bệnh loét đường tiêu hóa, có thể cân nhắc điều trị dự phòng thích hợp (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Các yếu tố nguy cơ xuất huyết khác

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

- rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải
- tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát được
- bệnh loét đường tiêu hóa đang tiến triển có khả năng 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 võng mạc do mạch máu
- chứng giãn phế quản hoặc tiền sử chảy máu phổi

Bệnh nhân ung thư

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

https://trungtamthuoc.com/

Chống chỉ định sử dụng rivaroxaban ở những bệnh nhân mắc khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao (xem mục Chống chỉ định).

Bệnh nhân có van tim nhân tạo

Không nên sử dụng Rivaroxaban để phòng ngừa huyết khối ở những bệnh nhân mới trải qua phẫu thuật thay van động mạch chủ qua da (TAVR). Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có van tim nhân tạo; do đó, không có dữ liệu nào hỗ trợ rằng Naxat cung cấp khả năng chống đông máu đầy đủ ở nhóm bệnh nhân này. Không khuyến cáo điều trị bằng Naxat cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid

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

Bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim được phẫu thuật PCI có đặt stent

Dữ liệu lâm sàng có được từ một nghiên cứu can thiệp với mục tiêu chính là đánh giá tính an toàn ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim thực hiện PCI có đặt stent. Dữ liệu về hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này còn hạn chế (xem mục Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược lực học). Hiện không có dữ liệu đối với các bệnh nhân trong nhóm này có tiền sử đột quỵ hoặc thiếu máu não thoáng qua (TIA).

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

Naxat không được khuyến cáo thay thế cho heparin không phân đoạn ở những bệnh nhân bị thuyên tắc phổi không ổn định về mặt huyết động hoặc có thể được điều trị bằng thuốc tiêu huyết khối hoặc phẫu thuật lấy huyết khối ở phổi vì tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được xác định trong những trường hợp lâm sàng này.

Gây tê tủy sống/ngoài màng cứng hoặc chọc dò

Khi gây tê trục thần kinh (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc tủy sống/ngoài màng cứng ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để phòng ngừa biến chứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sẽ có nguy cơ phát triển tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống dẫn tới liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ của các biến chứng này có thể tăng lên do sử dụng ống thông ngoài màng cứng dẫn lưu sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chọc ngoài màng cứng hoặc tủy sống nhiều lần hoặc chấn thương. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên các dấu hiệu và triệu chứng suy giảm thần

https://trungtamthuoc.com/

kinh (ví dụ tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu phát hiện tổn thương thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp trục thần kinh, bác sĩ nên cân nhắc lợi ích tiềm ẩn so với nguy cơ ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông hoặc ở những bệnh nhân sẽ dùng thuốc chống đông để dự phòng huyết khối. Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng rivaroxaban 20 mg trong những tình huống này.
Để giảm nguy cơ chảy máu tiềm ẩn liên quan đến việc sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê trục 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 tủy sống được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông của rivaroxaban được ước tính là thấp. Tuy nhiên, thời điểm chính xác để đạt được tác dụng chống đông đủ thấp ở mỗi bệnh nhân vẫn chưa được biết và cần cân nhắc so với tính cấp thiết của việc chẩn đoán.
Việc rút ống thông ngoài màng cứng và dựa trên các đặc tính dược động học chung, phải đợi ít nhất sau 2 lần thời gian bán thải, tức ít nhất là 18 giờ ở bệnh nhân trưởng thành trẻ tuổi và 26 giờ ở bệnh nhân cao tuổi sau lần dùng rivaroxaban cuối cùng (xem mục Đặc tính dược động học). Sau khi rút ống thông, phải đợi ít nhất 6 giờ trước khi dùng liều rivaroxaban tiếp theo.
Nếu có sang thương do chọc dò, rivaroxaban nên được uống chậm lại 24 giờ.
Không có dữ liệu về thời điểm đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng ở trẻ em khi dùng rivaroxaban. Trong những trường hợp này, nên ngừng dùng rivaroxaban và cân nhắc dùng thuốc chống đông đường tiêm tác dụng ngắn.

Khuyến cáo về liều dùng trước và sau các thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật
Nếu cần phải tiến hành thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên ngừng dùng Naxat 20 mg ít nhất 24 giờ trước khi can thiệp, nếu có thể và dựa trên đánh giá lâm sàng của bác sĩ.
Nếu không thể trì hoãn thủ thuật, cần đánh giá nguy cơ tăng chảy máu so với mức độ khẩn cấp của can thiệp.
Naxat nên được sử dụng lại càng sớm càng tốt sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật nếu tình trạng lâm sàng cho phép và đã cầm máu đầy đủ theo chỉ 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 mục Đặc tính dược động học).

Phản ứng trên da
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 khảo sát sau khi đưa thuốc ra thị trường 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 gặp phải những phản ứng này trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị: trong phần lớn các trường hợp, các phản ứng khởi phát trong vòng những tuần đầu tiên của quá trình điều trị. Nên ngừng dùng rivaroxaban khi gặp sự cố xuất hiện lần đầu tiên của phát

https://trungtamthuoc.com/

ban da nghiêm trọng (ví dụ như lan rộng, dữ dội và/hoặc phồng rộp), hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác kết hợp với tổn thương niêm mạc.

Thông tin về tá dược

Naxat chứa lactose monohydrate. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc có chứa sunset yellow FCF aluminum lake (E110), có thể gây phản ứng dị ứng.
Thuốc này chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên, được coi như 'không có natri'.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được xác định ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Do độc tính sinh sản tiềm ẩn, nguy cơ chảy máu nội sinh và bằng chứng cho thấy rivaroxaban đi qua nhau thai, chống chỉ định Naxat trong thời kỳ mang thai (xem mục Chống chỉ định).
Phụ nữ có khả năng sinh con nên tránh mang thai trong thời gian điều trị bằng rivaroxaban.

Phụ nữ cho con bú

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được xác định ở phụ nữ cho con bú. Dữ liệu từ động vật cho thấy rivaroxaban được tiết vào sữa. Do đó, chống chỉ định Naxat trong thời gian cho con bú (xem mục Chống chỉ định). Cần phải đưa ra quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng/kiêng 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 động nào.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

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

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

11.1. Tương tác thuốc

https://trungtamthuoc.com/

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

Chất ức chế CYP3A4 và P- gp

Dùng đồng thời rivaroxaban với ketoconazole (400 mg một lần một ngày) hoặc ritonavir (600 mg hai lần một ngày) dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban tăng 2,6 lần/2,5 lần và C max trung bình của rivaroxaban tăng 1,7 lần/1,6 lần cùng với sự gia tăng không đáng kể về tác dụng dược lực học có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, không khuyến cáo sử dụng Naxat ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc chống nấm nhóm azole tác dụng toàn thân như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc thuốc ức chế protease HIV. Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

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

Erythromycin (500 mg ba lần một ngày), ức chế CYP3A4 và P-gp ở mức độ vừa phải, khi sử dụng đồng thời dẫn đến AUC và Cmax trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,3 lần. Tương tác với erythromycin có thể không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.
Ở những đối tượng suy thận nhẹ, erythromycin (500 mg ba lần một 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 là cộng hợp với tác dụng của suy thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Fluconazole (400 mg một lần mỗi ngày), được coi là chất 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. Tương tác với fluconazole có thể không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. (Đối với bệnh nhân suy thận: xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

https://trungtamthuoc.com/

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

Thuốc chống đông máu

Sau khi dùng kết hợp enoxaparin (40 mg đơn liều) với rivaroxaban (10 mg đơn liều), ghi nhận có tác dụng cộng hợp lên hoạt tính ức chế yếu tố Xa nhưng không có bất kỳ tác dụng bổ sung nào lên xét nghiệm đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng đến dược động học của rivaroxaban.

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

NSAID/thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Không thấy kéo dài thời gian chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng sau khi dùng đồng thời rivaroxaban (15 mg) và naproxen 500 mg. Tuy nhiên, đáp ứng dược lực học trên một số bệnh nhân có thể rõ rệt hơn.

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

Clopidogrel (liều nạp 300 mg tiếp theo là liều duy trì 75 mg) không thấy có tương tác dược động học với rivaroxaban (15 mg) nhưng đã quan sát thấy thời gian chảy máu tăng đáng kể ở một nhóm bệnh nhân không có tương quan với sự kết tập tiểu cầu, P-selectin hoặc nồng độ thụ thể GPIIb/IIIa.

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

Thuốc SSRI/SNRI

Cũng như các thuốc chống đông khác, có thể có khả năng bệnh nhân bị tăng nguy cơ chảy máu khi sử dụng đồng thời với SSRI hoặc SNRI theo như tác dụng được báo cáo của các thuốc này trên tiểu cầu. Khi sử dụng đồng thời trong chương trình lâm sàng rivaroxaban, tỷ lệ cao hơn các biến cố chảy máu nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng đều gặp ở tất cả các nhóm điều trị.

Thuốc Warfarin

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

https://trungtamthuoc.com/

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 dùng warfarin trở đi, tất cả các test (bao gồm PT, aPTT, ức chế hoạt tính yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh tác dụng của rivaroxaban.
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.

Chất 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 có tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng nào được quan sát thấy khi rivaroxaban được dùng đồng thời 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.

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).

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

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc
Tóm tắt hồ sơ về an toàn

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

Nhìn chung, 69.608 bệnh nhân người lớn trong 19 nghiên cứu pha III và 488 bệnh nhân trẻ em trong 2 nghiên cứu pha II và 2 nghiên cứu pha III đã sử dụng rivaroxaban.

https://trungtamthuoc.com/

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

Chỉ định	Số bệnh nhân*	Tổng liều hàng ngày	Thời gian điều trị tối đa
Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối chọn lọc	6.097	10 mg	39 ngày
Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân bị bệnh nặng	3.997	10 mg	39 ngày
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), tắc mạch phổi (PE) và dự phòng tái phát	6.790	Ngày thứ 1-21: 30 mg Ngày thứ 22 trở đi: 20 mg Sau ít nhất 6 tháng: 10 mg hoặc 20 mg	21 tháng
Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị chống đông tiêu chuẩn	329	Liều điều chỉnh theo thể trọng để đạt được nồng độ tương tự như đã quan sát thấy ở người lớn được điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu bằng rivaroxaban 20 mg, 1 lần/ngày	12 tháng
Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim	7.750	20 mg	41 tháng
Dự phòng biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp (ACS)	10.225	5 mg hoặc 10 mg tương ứng, dùng đồng thời với ASA hoặc ASA cộng với clopidogrel hoặc ticlopidine	31 tháng
Dự phòng biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành (CAD)/bệnh động mạch ngoại biên (PAD)	18.244	5 mg dùng đồng thời với ASA hoặc 10 mg dùng đơn độc	47 tháng
	3.256**	5 mg dùng đồng thời với ASA	42 tháng

https://trungtamthuoc.com/

* Bệnh nhân sử dụng ít nhất 1 liều rivaroxaban

** Từ nghiên cứu VOYAGER PAD

Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường gặp nhất ở bệnh nhân dùng rivaroxaban là chảy máu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, và "Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc" dưới đây) (Bảng 2). Chảy máu được báo cáo thường gặp nhất là chảy máu cam (4,5%) và xuất huyết đường dạ dày-ruột (3,8%).

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

Chỉ định	Bất kỳ chảy máu nào	Thiếu máu
Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối chọn lọc	6,8% bệnh nhân	5,9% bệnh nhân
Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân bị bệnh nặng	12,6% bệnh nhân	2,1% bệnh nhân
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi và dự phòng tái phát	23% bệnh nhân	1,6% bệnh nhân
Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị chống đông tiêu chuẩn	39,5% bệnh nhân	4,6% bệnh nhân
Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim	28/100 bệnh nhân-năm	2,5/100 bệnh nhân-năm
Dự phòng biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp	22/100 bệnh nhân-năm	1,4/100 bệnh nhân-năm
Dự phòng biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành/bệnh động mạch ngoại biên	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 chảy máu đều được thu thập,

https://trungtamthuoc.com/

báo cáo và đánh giá.

** Trong nghiên cứu COMPASS, tỷ lệ thiếu máu thấp do cách tiếp cận chọn lọc để thu thập các biến cố bất lợi đã được áp dụng

*** Một cách tiếp cận có chọn lọc để thu thập các biến cố bất lợi đã được áp dụng

* Từ nghiên cứu VOYAGER PAD

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Tần suất của các phản ứng bất lợi được báo cáo với rivaroxaban ở bệnh nhân người lớn và trẻ em được tóm tắt trong Bảng 3 dưới đây theo nhóm hệ cơ quan (trong MedDRA) và theo tần suất.

Tần suất được định nghĩa là:

rất thường gặp (≥ 1/10)

thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)

ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100)

hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000)

rất hiếm gặp (< 1/10.000)

không rõ (không thể ước tính 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 III hoặc thông qua sử dụng hậu mãi* và trong 2 nghiên cứu pha II và 2 nghiên cứu pha III ở bệnh nhân trẻ em

Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết				
Thiếu máu (bao gồm các 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				

https://trungtamthuoc.com/

Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
	Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch và phù dị ứng		Phản ứng phản vệ bao gồm cả sốc phản vệ	
Rối loạn hệ thần kinh				
Chóng mặt, nhức 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, khối tụ máu				
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất				
Chảy máu cam, ho ra máu			Viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin	
Rối loạn tiêu hóa				
Chảy máu lợi, xuất huyết đường dạ dày-ruột (bao gồm cả xuất huyết trực tràng), đau dạ dày-ruột và đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, táo bón[A], tiêu chảy, nôn[A]	Khô miệng			
Rối loạn gan mật				
Tăng transaminase	Suy gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm trong máu[A], tăng GGT[A]	Vàng da, tăng bilirubin liên hợp (có hoặc không tăng ALT đồng thời), ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn		

https://trungtamthuoc.com/

Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
		thương tế bào gan)		
Rối loạn da và mô dưới da				
Ngứa (bao gồm các trường hợp ngứa toàn thân ít gặp), phát ban, bầm máu, xuất huyết ở da và dưới da	Nổi mề đay		Hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng DRESS (phản ứng thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân)	
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết				
Đau ở các chi[A]	Tụ máu khớp	Xuất huyết cơ		Hội chứng ngăn thứ phát do chảy máu
Rối loạn thận và tiết niệu				
Xuất huyết đường tiết niệu (bao gồm tiểu 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 ra giảm tưới máu, bệnh thận liên quan đến thuốc chống đông
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc				
Sốt[A], phù ngoại biên, giảm sức lực và năng lượng chung (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)	Cảm giác không khỏe (bao gồm cả khó chịu)	Phù khu trú[A]		
Xét nghiệm				
	Tăng LDH[A], tăng lipase[A], tăng amylase[A]			
Tổn thương, ngộ độc và biến chứng do thủ thuật				

https://trungtamthuoc.com/

Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
Xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm cả thiếu máu sau phẫu thuật và xuất huyết vết thương), đụng giập, tiết dịch vết thương[A]		Giả phình mạch[C]		

A: được quan sát thấy trong dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối chọn lọc

B: được quan sát thấy trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi và dự phòng tái phát rất thường gặp ở phụ nữ < 55 tuổi

C: được quan sát thấy là ít gặp trong dự phòng biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp (sau can thiệp mạch vành qua da)

* Cách tiếp cận chọn lọc được xác định trước để thu thập các biến cố bất lợi đã được áp dụng trong các nghiên cứu pha III chọn lọc. Tỷ lệ các phản ứng bất lợi không tăng và không có phản ứng bất lợi mới nào của thuốc được xác định sau khi phân tích các nghiên cứu này.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Do cơ chế tác dụng dược lý, việc sử dụng rivaroxaban có thể liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu ẩn hoặc chảy máu quá mức từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào, có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nặng (bao gồm cả kết cuộc tử vong) sẽ khác nhau tùy theo vị trí và mức độ hoặc mức độ chảy máu và/hoặc thiếu máu (xem mục 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, chảy máu lợi, chảy máu dạ dày-ruột, chảy máu niệu-sinh dục bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc tăng chảy máu kinh nguyệt) và thiếu máu đã được quan sát thấy thường xuyên hơn khi điều trị bằng rivaroxaban dài hạn so với điều trị bằng thuốc kháng vitamin K (VKA). Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm hemoglobin/hematocrit có thể có giá trị để phát hiện chảy máu ẩn và đánh giá ý nghĩa lâm sàng của chảy máu quá mức, như 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 được kiểm soát và/hoặc đang điều trị đồng thời ảnh hưởng đến sự cầm máu (xem mục 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 xuất hiện như yếu, xanh xao, chóng mặt, nhức đầu hoặc sưng không giải thích được, khó thở và sốc không giải thích được. Trong một số trường hợp do hậu quả của thiếu máu, các triệu chứng của thiếu máu cục bộ ở tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được quan sát thấy.

https://trungtamthuoc.com/

Các biến chứng đã biết thứ phát do chảy máu nặng như hội chứng ngăn và suy thận do giảm tưới máu hoặc bệnh thận liên quan đến thuốc chống đông đã được báo cáo đối với rivaroxaban. Do đó, khả năng xuất huyết phải được xem xét khi đánh giá tình trạng bệnh ở bất kỳ bệnh nhân được điều trị chống đông nào.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát

Đánh giá độ an toàn ở trẻ em và thanh thiếu niên dựa trên dữ liệu về an toàn từ 2 nghiên cứu nhãn mở có đối chứng với hoạt chất pha II và một nghiên cứu pha III ở bệnh nhân trẻ em từ lúc sinh đến dưới 18 tuổi. Các phát hiện về an toàn nói chung là tương tự giữa rivaroxaban và thuốc so sánh ở các nhóm tuổi trẻ em khác nhau. Nhìn chung, hồ sơ về an toàn ở 412 trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng rivaroxaban tương tự như được quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân người lớn và đồng nhất giữa các phân nhóm tuổi, mặc dù đánh giá bị giới hạn bởi số lượng nhỏ bệnh nhân.

Ở bệnh nhân trẻ em, nhức đầu (rất thường gặp, 16,7%), sốt (rất thường gặp, 11,7%), chảy máu cam (rất thường gặp, 11,2%), nôn (rất thường gặp, 10,7%), nhịp tim nhanh (thường gặp, 1,5%), tăng bilirubin (thường gặp, 1,5%) và tăng bilirubin liên hợp (ít gặp, 0,7%) đã được báo cáo thường xuyên hơn so với người lớn. Phù hợp với nhóm bệnh nhân người lớn, rong kinh được quan sát thấy là 6,6% (thường gặp) ở nữ thiếu niên sau khi có kỳ kinh nguyệt lần đầu tiên. Giảm tiểu cầu như được quan sát trong kinh nghiệm hậu mãi ở nhóm bệnh nhân người lớn là thường gặp (4,6%) trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân trẻ em. Các phản ứng bất lợi của thuốc ở bệnh nhân trẻ em chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình.

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. *Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: pv.dicenter@vnn.vn.*

13. Quá liều và cách xử trí

Ở người lớn, các trường hợp quá liều hiếm gặp lên đến 1.960 mg đã được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận để phát hiện các biến chứng chảy máu hoặc các phản ứng có hại khác (xem mục "Xử trí chảy máu"). Dữ liệu có sẵn ở trẻ em còn hạn chế. Do sự hấp thu bị giới hạn nên dự kiến sẽ có tác dụng trần mà không làm tăng thêm mức phơi nhiễm huyết tương trung bình ở mức liều điều trị từ 50 mg rivaroxaban trở lên ở người lớn, tuy nhiên, không có dữ liệu nào ở liều cao hơn mức liều điều trị ở trẻ em.

https://trungtamthuoc.com/

Hiện có một chất giải độc đặc hiệu (andexanet alfa) đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban cho người lớn, nhưng chưa được xác định ở trẻ em (tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của andexanet alfa).
Có thể cân nhắc sử dụng than hoạt tính để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban.

Xử trí chảy máu
Nếu xảy ra biến chứng chảy máu ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, nên tạm ngưng liều điều trị rivaroxaban tiếp theo hoặc ngừng hẳn điều trị nếu cần thiết. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 đến 13 giờ ở người lớn. Thời gian bán thải ở trẻ em ước tính bằng cách sử dụng các phương pháp tiếp cận mô hình dược động học quần thể (popPK) ngắn hơn (xem mục Đặc tính dược động học). Việc xử trí cho riêng từng cá nhân tùy theo mức độ nặng và vị trí chảy máu. 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 chảy máu, 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 cô 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 người lớn và trẻ em 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 người trưởng thành dùng rivaroxaban. Không có kinh nghiệm về việc sử dụng các thuốc này ở trẻ em đang 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 liên kết với protein trong huyết tương cao nên người ta cho rằng không thể thẩm tách được.

14. Đặc tính dược lực học
Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc chống huyết khối, thuốc ức chế yếu tố Xa trực tiếp
Mã ATC : B01AF01