

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

NDP-RIVA 2,5

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Để xa tầm tay trẻ em.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất: Rivaroxaban 2,5 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể 102, natri croscarmellose, lactose monohydrat, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, hypromellose, macrogol 6000, titan dioxyd, oxyd sắt vàng.

2. DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén tròn bao phim màu vàng, hai mặt trơn.

3. CHỈ ĐỊNH:

Dùng ở người lớn:

- Phối hợp với acid acetyl salicylic (ASA) hoặc ASA cộng với clopidogrel/ ticlopidin, để phòng ngừa biến cố bệnh mạch vành sau hội chứng mạch vành cấp (ACS).
- Phối hợp với acid acetyl salicylic (ASA) để phòng ngừa biến cố xơ vữa động mạch ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành (CAD) hoặc triệu chứng bệnh động mạch ngoại biên (PAD) có nguy cơ cao xảy ra thiếu máu cục bộ.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng: 2,5 mg x 2 lần/ ngày.

Phòng ngừa biến cố bệnh mạch vành sau hội chứng mạch vành cấp (ACS)

Bệnh nhân dùng rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ ngày cũng nên dùng:

- ASA 75-100 mg/ ngày; hoặc
- ASA 75-100 mg/ ngày cùng với clopidogrel 75 mg/ ngày hoặc một liều ticlopidin tiêu chuẩn/ ngày.

Nên đánh giá thường xuyên từng bệnh nhân khi điều trị, cân nhắc các nguy cơ xảy ra thiếu máu cục bộ với nguy cơ xuất huyết. Kéo dài thời gian điều trị quá 12 tháng nên dựa trên tình trạng từng bệnh nhân vì kinh nghiệm lên đến 24 tháng hạn chế.

Nên bắt đầu điều trị với rivaroxaban càng sớm càng tốt sau ACS ổn định (bao gồm các phương thức tái thông mạch máu); dùng sớm nhất 24 giờ sau khi nhập viện và khi ngưng điều trị với thuốc chống đông đường tiêm.

Phòng ngừa biến cố xơ vữa động mạch ở bệnh nhân CAD/ PAD

Bệnh nhân dùng rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ ngày cũng nên dùng 75 - 100 mg ASA/ ngày.

Nên đánh giá thường xuyên từng bệnh nhân và xem xét nguy cơ biến cố huyết khối so với nguy cơ xuất huyết để xác định thời gian điều trị.

Ở bệnh nhân bị biến cố huyết khối cấp tính hoặc làm thủ thuật mạch máu và cần liệu pháp chống kết tập tiểu cầu kép, tiếp tục dùng rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ ngày nên được đánh giá tùy vào loại biến cố hoặc thủ thuật và chế độ chống kết tập tiểu cầu. An toàn và hiệu quả của rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ ngày kết hợp với ASA cộng với clopidogrel/ ticlopidin chỉ được nghiên cứu ở những bệnh nhân mắc ACS gần đây. Điều trị kháng tiểu cầu kép chưa được nghiên cứu kết hợp với rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ ngày ở bệnh nhân CAD/ PAD.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Nếu quên một liều thuốc, bệnh nhân nên tiếp tục với liều bình thường theo lịch trình. Không nên tăng gấp đôi liều để bù cho liều đã quên.

Chuyển từ thuốc kháng Vitamin K (VKA) sang rivaroxaban

Khi chuyển từ VKA sang rivaroxaban, chỉ số INR sẽ tăng giả sau khi uống rivaroxaban. Chỉ số INR có giá trị đo lường hoạt tính chống đông máu của thuốc, do đó không nên sử dụng.

Chuyển từ rivaroxaban sang các thuốc kháng Vitamin K (VKA)

Có khả năng chống đông máu không đầy đủ trong quá trình chuyển từ rivaroxaban sang VKA. Cần phải đảm bảo chống đông liên tục đầy đủ trong quá trình chuyển đổi sang thuốc chống đông máu thay thế. Cần lưu ý thuốc này có thể góp phần làm chỉ số INR tăng cao.

Bệnh nhân chuyển từ rivaroxaban sang VKA, nên dùng VKA đồng thời cho đến khi chỉ số INR $\geq 2,0$. Trong hai ngày đầu tiên của giai đoạn chuyển đổi, dùng liều VKA điều chỉnh theo kết quả kiểm tra chỉ số INR sau liều chuẩn VKA ban đầu. Khi bệnh nhân dùng cả rivaroxaban và VKA, không nên kiểm tra chỉ số INR sớm hơn 24 giờ sau liều trước đó và trước liều rivaroxaban tiếp theo. Sau khi ngừng rivaroxaban, có thể xét nghiệm INR sau ít nhất 24 giờ sau liều cuối cùng.

Chuyển từ các thuốc chống đông máu đường tiêm sang rivaroxaban

Ngừng dùng thuốc chống đông máu đường tiêm và bắt đầu dùng rivaroxaban 0-2 giờ trước lần dùng tiếp theo của thuốc tiêm (ví dụ: heparin trọng lượng phân tử thấp), hoặc ở thời điểm ngừng các thuốc truyền tĩnh mạch liên tục (ví dụ: heparin không phân đoạn truyền tĩnh mạch).

Chuyển từ rivaroxaban sang thuốc chống đông máu đường tiêm

Dùng liều đầu tiên thuốc chống đông máu đường tiêm tại thời điểm dùng liều rivaroxaban tiếp theo.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Thận trọng khi dùng rivaroxaban ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút. Không khuyến cáo dùng rivaroxaban cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 30-80 ml/phút.

Suy gan

Rivaroxaban chống chỉ định ở bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan với Child Pugh B và C.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở trẻ em từ 0-18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn. Do đó, thuốc này không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Cách dùng:

Dùng đường uống. Có thể uống thuốc trong bữa ăn.

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt cả viên, có thể nghiền nát viên thuốc và trộn với nước hoặc táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và dùng đường uống. Cũng có thể nghiền nát viên thuốc và dùng qua ống thông dạ dày sau khi xác định vị trí chính xác của ống thông dạ dày. Viên thuốc nghiền ra nên được dùng với một lượng nước nhỏ qua ống thông dạ dày sau đó dùng thêm nước để rửa sạch ống.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

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

Bệnh nhân đang xuất huyết liên quan lâm sàng.

Chấn thương hoặc tình trạng có nguy cơ xuất huyết nặng bao gồm đang loét đường tiêu hóa hoặc loét đường tiêu hóa gần đây, 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, đã biết hoặc nghi ngờ xuất huyết do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản, dị dạng động-tĩnh mạch, phình mạch máu não hoặc bất thường mạch máu trong não hoặc trong cột sống.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



Đang điều trị đồng thời với thuốc chống đông máu khác, ví dụ: heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin,...), dẫn xuất heparin (fondaparinux,...), thuốc chống đông máu dùng đường uống (warfarin, dabigatran etexilat, apixaban,...) ngoại trừ các trường hợp cụ thể trong giai đoạn chuyển từ thuốc chống đông máu này thuốc chống đông máu khác hoặc khi UFH được dùng với liều cần thiết để duy trì việc mở ống thông động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm.

Điều trị đồng thời ACS bằng liệu pháp chống kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân bị đột quỵ trước đó hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA).

Điều trị đồng thời CAD/ PAD với ASA ở những bệnh nhân đột quỵ xuất huyết hoặc đột quỵ ổ khuyết trước đó hoặc bất kỳ đột quỵ nào trong vòng một tháng.

Bệnh gan đi kèm rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu liên quan lâm sàng bao gồm cả bệnh nhân xơ gan (Child Pugh loại B và C).

Phụ nữ có thai và cho con bú.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Ở bệnh nhân ACS, an toàn và hiệu quả của rivaroxaban 2,5 mg đã được nghiên cứu kết hợp với các thuốc chống kết tập tiểu cầu ASA hoặc ASA cộng với clopidogrel/ ticlopidin. Điều trị kết hợp với các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác, ví dụ: prasugrel hoặc ticagrelor chưa được nghiên cứu và không được khuyến cáo.

Ở bệnh nhân có nguy cơ cao bị thiếu máu cục bộ với CAD/ PAD, an toàn và hiệu quả của rivaroxaban 2,5 mg chỉ được nghiên cứu kết hợp với ASA.

Nguy cơ xuất huyết

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng rivaroxaban phải được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu xuất huyết. Thận trọng khi dùng thuốc cho người có yếu tố nguy cơ xuất huyết cao. Nên ngừng sử dụng rivaroxaban nếu xảy ra xuất huyết nặng.

Xuất huyết niêm mạc (ví dụ: chảy máu cam, nước, tiêu hóa, tiết niệu bao gồm xuất huyết âm đạo bất thường hoặc rong kinh) và thiếu máu thường gặp hơn khi điều trị lâu ngày bằng rivaroxaban một mình hoặc liệu pháp chống kết tập tiểu cầu kép. Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ thì xét nghiệm hemoglobin/ hematocrit để phát hiện xuất huyết ẩn và được đánh giá lâm sàng phù hợp.

Một số nhóm bệnh nhân dưới đây có nguy cơ chảy máu cao hơn. Do đó, dùng rivaroxaban kết hợp với liệu pháp chống kết tập tiểu cầu kép ở những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết nên cân nhắc với lợi ích ngăn ngừa các biến cố xơ vữa động mạch. Ngoài ra, cần theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của biến chứng xuất huyết và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị.

Bất kỳ sự sụt giảm huyết sắc tố hoặc huyết áp không giải thích được phải được tìm kiếm vị trí xuất huyết. Mặc dù điều trị bằng rivaroxaban không cần theo dõi định kỳ phơi nhiễm, nhưng đo nồng độ rivaroxaban bằng xét nghiệm định lượng hiệu chuẩn yếu tố Xa có thể hữu ích trong các tình huống đặc biệt giúp đưa ra quyết định lâm sàng phù hợp.

Suy thận

Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/ phút) nồng độ của rivaroxaban trong huyết tương tăng đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Dùng thuốc thận trọng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15-29 ml/ phút. Không nên dùng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/ phút.

Thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc làm tăng nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 30-49 ml/ phút.

Tương tác với các thuốc khác

Không dùng rivaroxaban ở bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc kháng nấm azol đường toàn thân (như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) hoặc thuốc ức chế protease HIV (ví dụ: ritonavir). Các chất này ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp và do đó có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (trung bình gấp 2,6 lần) dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Dùng thận trọng ở bệnh nhân đang điều trị đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu như các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), acid acetyl salicylic (ASA) và thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRIs), và thuốc ức chế tái thu hồi norepinephrin và serotonin (SNRIs). Đối với bệnh nhân có nguy cơ loét đường tiêu hóa, có thể cân nhắc điều trị dự phòng thích hợp.

Bệnh nhân đang điều trị bằng rivaroxaban và ASA hoặc rivaroxaban và ASA cộng với clopidogrel/ ticlopidin chỉ nên dùng đồng thời với NSAIDs nếu lợi ích vượt trội hơn nguy cơ xuất huyết.

Các yếu tố nguy cơ xuất huyết khác

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

- Rối loạn xuất huyết bẩm sinh hoặc mắc phải
- Tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được
- Bệnh đường tiêu hóa khác đang tiến triển có thể dẫn đến các biến chứng xuất huyết (ví dụ: viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và trào ngược dạ dày-thực quản).
- Bệnh lý vồng mạc do mạch máu.
- Giãn phế quản hoặc tiền sử xuất huyết phổi.

Dùng thận trọng ở bệnh nhân ACS và CAD/ PAD:

- ≥ 75 tuổi nếu dùng chung ASA hoặc dùng chung ASA cộng với clopidogrel/ ticlopidin, nên đánh giá thường xuyên lợi ích và nguy cơ của việc điều trị trên từng cá nhân.
- Người có cân nặng < 60 kg, nếu dùng chung ASA hoặc dùng chung ASA cộng với clopidogrel/ ticlopidin.
- Bệnh nhân CAD có triệu chứng nặng suy tim nặng. Dữ liệu nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân này có thể được hưởng lợi ít hơn khi điều trị với rivaroxaban.

Bệnh nhân có van tim nhân tạo

Không nên dùng rivaroxaban để điều trị dự phòng huyết khối ở bệnh nhân đã thay van động mạch chủ bằng ống thông tim (TAVR). An toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có van tim nhân tạo.

Bệnh nhân mắc hội chứng antiphospholipid (APS)

Thuốc chống đông đường uống tác động trực tiếp (DOACs) bao gồm rivaroxaban không được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân có tiền sử huyết khối được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid. Đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ cao (bệnh nhân có kháng thể lupus anticoagulant, anticardiolipin và anti- $\beta 2$ -glycoprotein I dương tính cao gấp 3 lần), dùng thuốc DOACs ở bệnh nhân mắc hội chứng antiphospholipid (APS) có thể liên quan đến tăng tỷ lệ biến cố huyết khối tái phát so với điều trị bằng kháng vitamin K.

Bệnh nhân bị đột quỵ và/ hoặc thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA) trước đó.

Bệnh nhân ACS

Rivaroxaban 2,5 mg chống chỉ định trong điều trị ACS ở bệnh nhân bị đột quỵ hoặc TIA trước đó. Rất ít bệnh nhân ACS bị đột quỵ hoặc TIA trước đó được nghiên cứu nhưng dữ liệu hiệu quả hạn chế cho thấy những bệnh nhân này không được hưởng lợi từ việc điều trị với rivaroxaban.

Bệnh nhân CAD/ PAD

Bệnh nhân CAD/ PAD bị đột quỵ do xuất huyết hoặc đột quỵ ổ khuyết (lacunar stroke) trước đó, hoặc thiếu máu cục bộ, đột quỵ không ổ khuyết (non-lacunar stroke) trong tháng trước không được nghiên cứu.

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

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để phòng ngừa biến chứng huyết khối khi gây tê trực thần kinh (gây tê tủy sống/ gây tê ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống/ ngoài màng cứng, có thể gây ra tình trạng tụ máu ngoài màng cứng hoặc cột sống có thể dẫn đến liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ này có thể tăng lên khi dùng sau phẫu thuật đặt ống



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

thông ngoài màng cứng hoặc dùng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến cầm máu hoặc do chấn thương hoặc chọc dò màng cứng/ cột sống lặp đi lặp lại. Phải theo dõi thường xuyên các dấu hiệu và triệu chứng suy yếu thần kinh (ví dụ: tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu có ghi nhận tổn thương thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Nên xem xét lợi ích so với nguy cơ trước khi can thiệp trực tiếp thần kinh ở bệnh nhân đã hoặc sắp dùng kháng đông để dự phòng huyết khối. Không có kinh nghiệm lâm sàng khi dùng rivaroxaban 2,5 mg với ASA hoặc dùng rivaroxaban với ASA cộng với clopidogrel/ ticlopidin trong những tình huống này.

Để giảm nguy cơ xuất huyết liên quan đến việc dùng đồng thời rivaroxaban với thuốc gây tê thần kinh (màng cứng/ tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống, hãy xem xét dữ liệu dược động học của rivaroxaban. Đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò tủy sống tốt nhất khi tác dụng chống đông máu của rivaroxaban được ước tính là thấp. Tuy nhiên, thời gian chính xác để đạt được hiệu quả chống đông máu đủ thấp ở mỗi bệnh nhân không được xác định.

Nên ngưng các thuốc chống kết tập tiểu cầu theo gợi ý của thông tin kê đơn của nhà sản xuất.

Khuyến cáo về liều dùng trước và sau khi làm thủ thuật xâm lấn và phẫu thuật can thiệp

Nếu cần phải thực hiện thủ thuật xâm lấn hoặc phẫu thuật can thiệp, nên ngưng rivaroxaban 2,5 mg rivaroxaban ít nhất 12 giờ, nếu có thể nên dựa trên chẩn đoán lâm sàng của bác sĩ.

Nếu bệnh nhân phải trải qua phẫu thuật được lên lịch trước và không muốn có tác dụng chống kết tập tiểu cầu, nên ngưng thuốc chống kết tập tiểu cầu theo thông tin kê đơn của nhà sản xuất.

Nếu không thể ngưng, nên đánh giá nguy cơ tăng lên dựa trên mức độ khẩn cấp của can thiệp.

Nên dùng lại rivaroxaban càng sớm càng tốt sau phẫu thuật xâm lấn hoặc phẫu thuật can thiệp và đã cầm máu đầy đủ theo chỉ định của bác sĩ điều trị.

Người cao tuổi

Tuổi càng cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Phản ứng ngoài da

Phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử biểu bì độc hại và hội chứng DRESS, đã được báo cáo liên quan đến việc dùng rivaroxaban. Các phản ứng ngoài da này thường xuất hiện sớm trong những tuần đầu điều trị. Nên ngưng rivaroxaban khi lần đầu tiên xuất hiện phát ban da nghiêm trọng (ví dụ: lan rộng, dữ dội và/ hoặc phỏng rộp) hoặc bất kỳ dấu hiệu mẫn cảm nào khác kết hợp với tổn thương niêm mạc.

Liên quan tá dược lactose

Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hay rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên sử dụng thuốc này do thành phần thuốc có chứa lactose.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

An toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên sinh sản. Do độc tính sinh sản tiềm ẩn, nguy cơ xuất huyết nội và qua được nhau thai, rivaroxaban bị chống chỉ định dùng trong thai kỳ.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên tránh mang thai trong khi điều trị với rivaroxaban.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

An toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập ở phụ nữ cho con bú. Dữ liệu từ các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng rivaroxaban được tiết vào sữa. Do đó, rivaroxaban bị chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú. Cân nhắc thật cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng thuốc để quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Rivaroxaban có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe, vận hành máy móc. Bệnh nhân gặp phải những tác dụng không mong muốn như ngất và chóng mặt không nên lái xe, vận hành máy móc.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác

Thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp

Không nên dùng rivaroxaban ở bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc kháng nấm azol đường toàn thân như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol hoặc thuốc ức chế protease HIV. Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp, nên làm tăng đáng kể tác dụng dược lực học của rivaroxaban, dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết.

Clarithromycin, erythromycin, fluconazol chỉ ức chế mạnh một trong các con đường thải trừ của rivaroxaban như CYP3A4 hoặc P-gp, dự kiến sẽ làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Sự tương tác của rivaroxaban với clarithromycin, erythromycin, fluconazol có thể không liên quan đến lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa tiềm tàng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

Tránh dùng đồng thời dronedaron với rivaroxaban do dữ liệu có sẵn hạn chế.

Thuốc chống đông máu

Enoxaparin không ảnh hưởng đến dược động học của rivaroxaban.

Nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác sẽ làm tăng nguy cơ xuất huyết.

NSAIDs/ thuốc chống kết tập tiểu cầu

Cần thận trọng khi bệnh nhân được điều trị đồng thời với NSAIDs (bao gồm acid acetyl salicylic) và thuốc chống kết tập tiểu cầu vì những thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết.

SSRI/ SNRI

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao hơn khi dùng đồng thời rivaroxaban với SSRI hoặc SNRI do tác dụng của chúng trên tiểu cầu.

Warfarin

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

Cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời rivaroxaban với rifampicin cảm ứng mạnh CYP3A4 dẫn đến giảm AUC trung bình của rivaroxaban khoảng 50%, với tác dụng dược lực học giảm tương đương.

Dùng đồng thời rivaroxaban với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (ví dụ: phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) cũng có thể dẫn đến giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Do đó, nên tránh dùng đồng thời các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh trừ khi bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

Tương kỵ

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi dùng rivaroxaban là xuất huyết. Các xuất huyết thường gặp là chảy máu cam (4,5%) và xuất huyết đường tiêu hóa (3,8%).

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: thiếu máu.

Rối loạn hệ thần kinh: chóng mặt, nhức đầu.

Rối loạn mắt: xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)

Rối loạn mạch máu: hạ huyết áp, tụ máu.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: chảy máu cam, ho ra máu.

Rối loạn tiêu hóa: chảy máu nước răng, xuất huyết dạ dày-ruột (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau dạ dày-ruột và đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, nôn mửa, táo bón, tiêu chảy.

Rối loạn gan mật: tăng transaminase.

Rối loạn da và mô dưới da: ngứa (bao gồm ngứa toàn thân), phát ban, vết máu bầm, xuất huyết dưới da.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



Rối loạn cơ xương và mô liên kết: đau chi.

Rối loạn thận và tiết niệu: xuất huyết đường tiết niệu (bao gồm tiểu máu và rong kinh), suy thận (bao gồm creatinin máu tăng, urê máu tăng).

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: sốt, phù ngoại biên, giảm sức mạnh và năng lượng toàn thân (bao gồm mệt mỏi và suy nhược).

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng: xuất huyết sau phẫu thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật và xuất huyết vết thương), thâm tím, vết thương rỉ dịch.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: chứng tăng tiểu cầu (bao gồm số lượng tiểu cầu tăng), giảm lượng tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch và phù dị ứng.

Rối loạn hệ thần kinh: xuất huyết não và nội sọ, ngất.

Rối loạn tim: nhịp tim nhanh.

Rối loạn tiêu hóa: khô miệng.

Rối loạn gan mật: suy gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm, tăng GGT.

Rối loạn da và mô dưới da: mề đay.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: tụ máu khớp.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu).

Các xét nghiệm cận lâm sàng: tăng LDH, tăng lipase, tăng amylase.

Hiếm gặp, $1/10\ 000 \leq ADR < 1/1000$

Rối loạn gan mật: vàng da, tăng bilirubin liên hợp (có hoặc không kèm theo tăng ALT), ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan).

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: xuất huyết cơ.

Rối toàn thân và tại chỗ: phù cục bộ.

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng: giả phình mạch.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10\ 000$

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ.

Rối loạn da và mô dưới da: hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng DRESS.

Không biết tần số

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: hội chứng xuất huyết khoang thứ phát.

Rối loạn thận và tiết niệu: suy thận/ suy thận cấp thứ phát do xuất huyết gây ra giảm tưới máu thận.

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên 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: di.pvcenter@gmail.com

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Đã có trường hợp quá liều tới 600 mg được ghi nhận mà không có biến chứng xuất huyết hoặc các tác dụng không mong muốn khác. Do sự hấp thu hạn chế, nồng độ thuốc trong huyết tương dự kiến không tăng thêm nữa ở liều 50 mg rivaroxaban trở lên. Thuốc đảo ngược tác dụng của thuốc chống đông máu kháng yếu tố Xa, bao gồm rivaroxaban là andexanet alfa. Có thể xem xét dùng than hoạt tính để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban.

Xử trí xuất huyết

Nếu bệnh nhân đang dùng rivaroxaban bị biến chứng xuất huyết, nên ngừng liều rivaroxaban tiếp theo hoặc ngừng điều trị khi thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5-13 giờ. Việc dùng thuốc nên được cá nhân hóa theo mức độ nghiêm trọng và vị trí xuất huyết. Có thể dùng các biện pháp điều trị triệu chứng phù hợp khi cần thiết, như nén cơ học (ví dụ: chảy máu cam), phẫu thuật cầm máu, truyền dịch và biện pháp hỗ trợ huyết động, các chế phẩm



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

máu (hồng cầu lắng hoặc huyết tương tươi đông lạnh, tùy thuộc vào tình trạng thiếu máu hoặc rối loạn đông máu) hoặc tiểu cầu.

Nếu không thể kiểm soát xuất huyết bằng các biện pháp trên, thì dùng chất đảo ngược tác dụng ức chế yếu tố Xa (andexanet alfa), đối kháng với tác dụng dược lực học rivaroxaban, hoặc chất trợ đông, như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hóa (APCC) hoặc tái tổ hợp yếu tố VIIa (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện tại có rất ít kinh nghiệm dùng các thuốc này ở người dùng rivaroxaban. Nên tham khảo ý kiến chuyên gia về đông máu trong trường hợp xuất huyết nhiều.

Protamin sulphat và vitamin K dự kiến không ảnh hưởng đến tác động chống đông máu của rivaroxaban. Kinh nghiệm sử dụng acid tranexamic hạn chế và không có kinh nghiệm sử dụng acid aminocaproic và aprotinin ở người dùng rivaroxaban. Không có cơ sở khoa học về lợi ích cũng như không có kinh nghiệm sử dụng desmopressin cầm máu toàn thân ở người dùng rivaroxaban. Do rivaroxaban liên kết với protein huyết tương cao, dự kiến không thể thẩm tách được.

12. THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG:

Đặc tính dược lực học:

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

Mã ATC: B01AF01

Cơ chế tác động: Rivaroxaban là một chất ức chế trực tiếp chọn lọc cao với yếu tố Xa. Sự ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn con đường nội sinh và ngoại sinh của quá trình đông máu, ức chế cả sự hình thành thrombin và sự phát triển cục huyết khối. Rivaroxaban không ức chế thrombin (kích hoạt yếu tố II) và không có tác dụng trên tiểu cầu.

Tác dụng dược lực học: Sự ức chế yếu tố Xa phụ thuộc liều dùng. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi Rivaroxaban phụ thuộc liều dùng với mối tương quan với nồng độ thuốc trong huyết tương (giá trị $r = 0,98$) nếu sử dụng thuốc thử Neoplastin. Các thuốc thử khác sẽ cho kết quả khác nhau. Kết quả PT được biểu thị bằng giây, chỉ số INR chỉ được xác định và có giá trị cho coumarin và không được sử dụng cho bất kỳ thuốc chống đông nào khác.

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

Không cần theo dõi các thông số đông máu trong quá trình điều trị bằng rivaroxaban. Tuy nhiên, nếu có chỉ định trên lâm sàng có thể đo nồng độ rivaroxaban bằng thử nghiệm định lượng yếu tố kháng Xa.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

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

Rivaroxaban được hấp thu gần như hoàn toàn qua đường uống, sinh khả dụng đường uống cao (80 - 100%) cho liều thuốc 2,5 mg và 10 mg, bất kể dùng thuốc lúc đói hoặc no. Uống thuốc trong bữa ăn không ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max} của rivaroxaban ở liều 2,5 mg và 10 mg. Rivaroxaban 2,5 mg và 10 mg có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Dược động học rivaroxaban tuyến tính lên đến khoảng liều 15 mg mỗi ngày một lần. Ở liều cao hơn cho thấy sinh khả dụng giảm và giảm độ hấp thu khi tăng liều. Điều này được ghi nhận nhiều hơn khi dùng thuốc lúc đói so với dùng thuốc lúc no. Tính biến thiên dược động học của rivaroxaban vừa phải với độ biến thiên giữa các cá thể (CV%) trong khoảng từ 30 - 40 %.

Sự hấp thu rivaroxaban phụ thuộc vào vị trí phóng thích của nó trong đường tiêu hóa. So với viên nén bao phim, khi rivaroxaban nghiền nhỏ được phóng thích trong đoạn gần ruột non, AUC giảm 29 % và C_{max} giảm 56 %. Phơi nhiễm còn giảm hơn nữa khi thuốc được phóng thích ở đoạn xa của ruột non, hoặc đại tràng lên. Do đó, nên tránh dùng rivaroxaban ở vị trí xa dạ dày vì có thể dẫn đến giảm hấp thu.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Sinh khả dụng (AUC và C_{max}) của viên nén bao phim rivaroxaban 20 mg được nghiên cứu trong hỗn hợp táo, hoặc dịch treo trong nước và dùng qua ống thông dạ dày sau bữa ăn lỏng có thể so sánh được với cả viên thuốc. Dựa vào dược động học theo tỷ lệ liều của rivaroxaban, có thể dự đoán sinh khả dụng của rivaroxaban cho liều thấp hơn.

Phân bố

Liên kết với protein huyết tương khoảng 92-95%, với albumin huyết thanh là thành phần liên kết chính. Thể tích phân bố trung bình với Vss khoảng 50 lít.

Chuyển hóa và thải trừ

Khoảng 2/3 liều dùng rivaroxaban thoái biến qua quá trình chuyển hóa, một nửa sau đó được thải trừ qua thận và nửa còn lại được thải trừ qua phân. 1/3 liều dùng còn lại được bài tiết trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không biến đổi trong nước tiểu, chủ yếu qua bài tiết chủ động của thận.

Rivaroxaban được chuyển hóa qua CYP3A4, CYP2J2 và cơ chế không phụ thuộc CYP. Sự thoái biến do oxy hóa nhóm morpholinon và thủy phân các liên kết amid là chủ yếu của quá trình chuyển hóa. Theo các nghiên cứu *in vitro*, Rivaroxaban là chất nền của protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và BCRP (protein kháng ung thư vú).

Rivaroxaban dạng không biến đổi là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người với sự có mặt các chất chuyển hóa có hoạt tính hoặc không quan trọng. Độ thanh thải toàn thân khoảng 10 lít/ giờ, được phân loại là chất có độ thanh thải thấp. Sau khi uống, việc thải trừ tương xứng với giới hạn tỷ lệ hấp thu. Sự thải trừ rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải từ khoảng 5-9 giờ ở người trẻ và khoảng 11-13 giờ ở người cao tuổi.

Đối tượng đặc biệt

Giới tính

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

Người cao tuổi

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

Các loại cân nặng khác nhau

Những bệnh nhân có thái cực cân nặng cơ thể khác nhau (< 50 kg hoặc > 120 kg) chỉ có ảnh hưởng rất ít đến nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (dưới 25%). Không cần điều chỉnh liều.

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, Nhật Bản hoặc 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 (được phân loại là 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 tương đương với nhóm đối chứng khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân xơ gan với tổn thương gan trung bình (được phân loại là Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban tăng đáng kể, gấp 2,3 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh. AUC của phần thuốc tự do tăng gấp 2,6 lần. Những bệnh nhân này cũng bị giảm thải trừ rivaroxaban qua thận, tương tự như những 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 gấp 2,6 lần ở những bệnh nhân suy gan trung bình so với những người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài của thời gian PT cũng tăng tương tự với hệ số 2,1. Bệnh nhân suy gan mức độ trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban dẫn đến mối tương quan PK/PD giữa nồng độ và PT tăng dốc đứng hơn.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rivaroxaban chống chỉ định 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 cả bệnh nhân xơ gan có Child Pugh B và C.

Suy thận

Sự phơi nhiễm rivaroxaban tăng lên, tương quan nghịch đảo với sự suy giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua đo độ thanh thải creatinin. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút), suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) và suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (AUC) tăng lần lượt 1,4 lần, 1,5 lần và 1,6 lần. Sự gia tăng tương ứng về tác dụng được lực học rõ ràng hơn. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng, hoạt tính ức chế yếu tố Xa nói chung tăng lên với 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 với hệ số lần lượt là 1,3; 2,2 và 2,4. Không có dữ liệu ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

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

Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút. Rivaroxaban phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút.

13. ĐƠN VỊ ĐÓNG GÓI NHỎ NHẤT, QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 2 vỉ x 7 viên; Hộp 4 vỉ x 7 viên.
Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 6 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên.
Hộp 1 chai 100 viên; Hộp 1 chai 200 viên.

14. HẠN DÙNG CỦA THUỐC:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Ở nhiệt độ không quá 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM 2/9
ĐT: (028) 38687347
930C4, đường C, khu công nghiệp Cát Lái, cụm 2, phường Thạnh Mỹ Lợi, Tp. Thủ Đức, TP. Hồ Chí Minh.

Ngày 01 tháng 10 năm 2024

TỔNG GIÁM ĐỐC



Huỳnh Nguyên Thanh