

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

RIAZHU 2.5

Viên nén bao phim

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa

Thành phần được chất:

Rivaroxaban 2,5 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, Microcrystalline cellulose (Avicel) 102, Propylen glycol, Polyethylene glycol (PEG) 6000, Tween 80, Povidone (PVP) K30, Talc, Crospovidon, Calci silicat, Magnesi stearat, Vivacoat (Hypromellose (HPMC) 6, Polyethylene glycol (PEG) 3350, Titan dioxyd, Polydextrose, Talc), Sắt oxyd vàng, Tartrazin.

MÔ TẢ SẢN PHẨM:

Viên nén bao phim màu vàng, hai mặt trơn.

CHỈ ĐỊNH:

RIAZHU 2.5, dùng đồng thời với axit acetylsalicylic (ASA) đơn thuần hoặc với ASA cộng với clopidogrel hoặc ticlopidin, được chỉ định để phòng ngừa các biến cố huyết khối ở bệnh nhân người lớn sau hội chứng mạch vành cấp tính (ACS) với các dấu ấn sinh học tim tăng cao.

RIAZHU 2.5, dùng đồng thời với axit acetylsalicylic (ASA), được chỉ định để phòng ngừa biến cố huyết khối ở bệnh nhân người lớn bị bệnh động mạch vành (CAD) hoặc bệnh động mạch ngoại vi có triệu chứng (PAD) có nguy cơ cao bị thiếu máu cục bộ.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

Dùng đường uống.

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt cả viên, viên RIAZHU 2.5 có thể được nghiền nát và trộn với nước hoặc táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và dùng đường uống.

Cũng có thể cho viên đã nghiền qua ống thông dạ dày.

Liều dùng

Liều khuyến cáo là 2,5 mg x 2 lần/ngày.

Hội chứng mạch vành cấp tính (ACS):

Bệnh nhân uống 2,5 mg rivaroxaban hai lần mỗi ngày, cũng nên dùng thêm liều hàng ngày 75 - 100 mg ASA hoặc liều hàng ngày 75 - 100 mg ASA kết hợp với liều hàng ngày 75 mg clopidogrel hoặc liều tiêu chuẩn hàng ngày của ticlopidin.

Việc điều trị nên được đánh giá thường xuyên ở từng bệnh nhân cân nhắc nguy cơ thiếu máu cục bộ so với nguy cơ chảy máu. Việc kéo dài thời gian điều trị hơn 12 tháng nên được thực hiện trên cơ sở từng bệnh nhân vì kinh nghiệm đến 24 tháng bị hạn chế.

Điều trị bằng rivaroxaban nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi biến cố ACS ổn định (bao gồm cả các thủ tục tái thông mạch); sớm nhất 24 giờ sau khi nhập viện và vào thời điểm khi điều trị kháng đông bằng đường tiêm sẽ được ngừng.

Bệnh động mạch vành (CAD) hoặc bệnh động mạch ngoại vi có triệu chứng (PAD):

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



Thời gian điều trị nên được xác định cho từng bệnh nhân dựa trên các đánh giá thường xuyên và nên xem xét nguy cơ biến cố huyết khối so với nguy cơ chảy máu.

Dùng đồng thời với liệu pháp chống kết tập tiểu cầu

Ở những bệnh nhân có biến cố huyết khối cấp tính hoặc thủ thuật mạch máu và cần điều trị kháng tiểu cầu kép, việc tiếp tục dùng rivaroxaban 2,5 mg hai lần mỗi ngày nên được đánh giá tùy thuộc vào loại biến cố hoặc thủ thuật và chế độ chống kết tập tiểu cầu.

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ngày kết hợp với liệu pháp kháng tiểu cầu kép đã được nghiên cứu ở bệnh nhân

- ACS kết hợp với ASA cộng với clopidogrel /ticlopidin, và
- Sau thủ thuật tái thông mạch máu chi dưới gần đây do PAD có triệu chứng kết hợp với ASA và, nếu có, sử dụng clopidogrel ngắn hạn.

Quên liều

Nếu quên liều, bệnh nhân nên tiếp tục với liều thông thường như khuyến cáo vào thời gian theo lịch trình tiếp theo. Liều không được tăng gấp đôi để bù cho liều đã quên.

Chuyển đổi từ thuốc đối kháng Vitamin K (VKA) sang rivaroxaban

Khi chuyển đổi thuốc của bệnh nhân từ VKA sang rivaroxaban, giá trị tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) có thể bị tăng sai sau khi uống rivaroxaban. INR không có giá trị để đo hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban, do đó không nên sử dụng.

Chuyển đổi từ rivaroxaban sang thuốc đối kháng Vitamin K (VKA)

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

Ở những bệnh nhân chuyển từ rivaroxaban sang VKA, nên tiêm VKA đồng thời cho đến khi INR $\geq 2,0$. Trong hai ngày đầu tiên của giai đoạn chuyển đổi, nên sử dụng liều ban đầu tiêu chuẩn của VKA, theo hướng dẫn của thử nghiệm INR. Trong khi bệnh nhân đang sử dụng cả rivaroxaban và VKA, INR không nên được xét nghiệm sớm hơn 24 giờ sau liều trước đó, nhưng trước khi dùng liều rivaroxaban tiếp theo. Sau khi ngừng sử dụng rivaroxaban, xét nghiệm INR có thể được thực hiện một cách đáng tin cậy ít nhất 24 giờ sau liều cuối cùng.

Chuyển đổi từ thuốc chống đông máu đường tiêm sang rivaroxaban

Đối với những bệnh nhân hiện đang dùng thuốc chống đông máu đường tiêm, hãy ngừng thuốc chống đông máu đường tiêm và bắt đầu uống rivaroxaban trước 2 giờ trước thời gian tiêm liều tiếp theo hoặc tại thời điểm ngừng sử dụng sản phẩm thuốc qua đường tiêm tĩnh mạch (ví dụ như heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch).

Chuyển đổi từ rivaroxaban sang thuốc chống đông máu đường tiêm

Tiêm liều đầu tiên của thuốc chống đông máu đường tiêm vào thời điểm liều rivaroxaban tiếp theo sẽ được thực hiện.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Dữ liệu lâm sàng hạn chế cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban trong huyết tương tăng lên đáng kể. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng rivaroxaban cho những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút) hoặc suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút).

Suy gan

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

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều.



Nguy cơ chảy máu tăng khi tuổi càng cao.

Trong lượng cơ thể

Không cần điều chỉnh liều.

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban 2,5 mg ở trẻ em từ 0 đến 18 tuổi. Không có sẵn dữ liệu. Do đó, rivaroxaban 2,5 mg không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Chức năng chảy máu đáng kể trên lâm sàng.

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

Điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác, ví dụ như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v.), dẫn xuất heparin (fondaparinux, v.v.), thuốc chống đông máu đường uống (warfarin, dabigatran etexilat, apixaban, v.v.) ngoại trừ trong những trường hợp cụ thể của việc chuyển đổi liệu pháp chống đông máu hoặc khi UFH được sử dụng với liều lượng cần thiết để duy trì một ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch.

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

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

Bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C.

Phụ nữ mang thai và cho con bú

CẢNH BÁO, THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ở những bệnh nhân ACS, hiệu quả và độ an toàn của rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ngày đã được nghiên cứu kết hợp với thuốc chống kết tập ASA đơn thuần hoặc ASA cộng với clopidogrel / ticlopidin.

Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị biến cố thiếu máu cục bộ với CAD/PAD, hiệu quả và độ an toàn của rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ngày đã được nghiên cứu kết hợp với ASA.

Ở những bệnh nhân sau thủ thuật tái thông mạch chi dưới gần đây do PAD có triệu chứng, hiệu quả và độ an toàn của rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ngày đã được nghiên cứu kết hợp với thuốc chống kết tập tiểu cầu ASA đơn thuần hoặc ASA cộng với clopidogrel ngắn hạn. Nếu cần, liệu pháp kháng tiểu cầu kép với clopidogrel nên được dùng trong thời gian ngắn; tránh dùng dài hạn.

Điều trị kết hợp với các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác, ví dụ như prasugrel hoặc ticagrelor, chưa được nghiên cứu và không được khuyến cáo.

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

Nguy cơ xuất huyết

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng rivaroxaban phải được quan sát cẩn thận các dấu hiệu chảy máu. Nó được khuyến cáo nên sử dụng một cách thận trọng trong các tình trạng tăng nguy cơ xuất huyết. Nên ngừng sử dụng rivaroxaban nếu xuất huyết nghiêm trọng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (tức là chảy máu cam, lợi, đường tiêu hóa, đường tiết niệu bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc tăng kinh nguyệt) và thiếu máu được



thấy thường xuyên hơn khi điều trị rivaroxaban dài hạn cùng với liệu pháp kháng tiểu cầu đơn hoặc kép. Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm hemoglobin hoặc hematocrit 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 quá mức, được đánh giá là phù hợp.

Một số nhóm nhỏ bệnh nhân, như được trình bày chi tiết dưới đây, có nguy cơ chảy máu cao hơn. Do đó, việc sử dụng rivaroxaban kết hợp với liệu pháp kháng tiểu cầu kép ở những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết tăng đã biết nên được cân bằng với lợi ích về mặt phòng ngừa biến chứng huyết khối. Ngoài ra, 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.

Bất kỳ sự giảm huyết sắc tố hoặc huyết áp nào không giải thích được sẽ dẫn đến việc tìm kiếm vị trí chảy máu.

Mặc dù điều trị bằng rivaroxaban không yêu cầu theo dõi phơi nhiễm thường xuyên, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo bằng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố đông máu Xa có thể hữu ích trong các tình huống ngoại lệ khi kiến thức về phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp đưa ra các quyết định lâm sàng, ví dụ như dùng quá liều và phẫu thuật khẩn cấp.

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương có thể tăng lên đáng kể (trung bình 1,6 lần) và có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Rivaroxaban được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

Ở những bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) dùng đồng thời với các sản phẩm thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương, nên phải được sử dụng thận trọng.

Tương tác với các thuốc khác

Việc sử dụng rivaroxaban không được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc kháng nấm azol (như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) hoặc thuốc ức chế protease HIV (ví dụ ritonavir). Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp, do đó có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở mức độ phù hợp về mặt lâm sàng (trung bình 2,6 lần) và có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu như thuốc chống viêm không steroid (NSAID), axit acetylsalicylic (ASA) và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI) và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin - norepinephrin (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.

Bệnh nhân được điều trị bằng rivaroxaban và thuốc chống kết tập tiểu cầu chỉ nên điều trị đồng thời với NSAID nếu lợi ích cao hơn nguy cơ chảy máu.

Các yếu tố nguy cơ xuất huyết khác

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

- Rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải
- Tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát được
- Bệnh đường tiêu hóa khác mà không có vết loét có thể dẫn đến biến chứng chảy máu (ví dụ như bệnh viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản)
- Bệnh vồng mạc mạch máu
- Giãn phế quản hoặc tiền sử chảy máu phổi

Rivaroxaban nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân ACS và CAD/PAD:

- ≥ 75 tuổi nếu dùng đồng thời với ASA đơn thuần hoặc ASA với clopidogrel hoặc ticlopidin. Lợi ích và rủi ro của việc điều trị nên được đánh giá một cách thường xuyên.
- Với trọng lượng cơ thể thấp hơn (< 60 kg) nếu dùng đồng thời với ASA đơn thuần hoặc với ASA cùng với clopidogrel hoặc ticlopidin.



• Bệnh nhân CAD bị suy tim có triệu chứng nặng. Dữ liệu nghiên cứu chỉ ra rằng những bệnh nhân như vậy có thể ít được hưởng lợi ích từ việc điều trị bằng rivaroxaban.

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 cá nhân của điều trị chống huyết khối nên được cân nhắc với nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân ung thư đang hoạt động 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 sinh dục có liên quan đến việc tăng nguy cơ chảy máu khi điều trị bằng rivaroxaban.

Ở những bệnh nhân có khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, việc sử dụng rivaroxaban bị chống chỉ định.

Bệnh nhân có van giả

Rivaroxaban không nên được sử dụng để dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân vừa trải qua thay van động mạch chủ qua ống thông (TAVR). Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có van tim giả; do đó, không có dữ liệu nào chứng minh rằng rivaroxaban cung cấp đầy đủ thuốc kháng đông cho bệnh nhân này. Điều trị bằng rivaroxaban không được khuyến cáo cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid

Thuốc chống đông máu 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 dương tính ba lần (đối với thuốc 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 biến cố huyết khối so với điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K.

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

Bệnh nhân ACS

Rivaroxaban được chống chỉ định để điều trị ACS ở bệnh nhân bị đột quỵ trước đó hoặc TIA. Một số bệnh nhân ACS bị đột quỵ trước đó hoặc TIA đã được nghiên cứu nhưng dữ liệu hạn chế về hiệu quả cho thấy rằng những bệnh nhân này không được lợi từ việc điều trị.

Bệnh nhân CAD/PAD

Bệnh nhân CAD/PAD bị đột quỵ xuất huyết hoặc đột quỵ lacunar trước đó, hoặc đột quỵ do thiếu máu cục bộ không được nghiên cứu.

Những bệnh nhân sau thủ thuật tái thông mạch máu chỉ dưới gần đây do PAD có triệu chứng với đột quỵ hoặc TIA trước đó không được nghiên cứu. Tránh dùng rivaroxaban 2,5 mg ở những bệnh nhân này đang điều trị bằng liệu pháp kháng tiểu cầu kép.

Gây tê tùy sống/ngoài màng cứng hoặc chọc dò

Khi gây tê thần kinh (gây tê tùy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc tùy sống/ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để ngăn ngừa biến chứng huyết khối có nguy cơ phát triển tụ máu ngoài màng cứng hoặc tùy sống, có thể dẫn đến liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ xảy ra những biến cố này có thể tăng lên do sử dụng ống thông gây tê màng cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các thuốc có ảnh hưởng đến quá trình cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc nhiều lần chọc dò ngoài màng cứng hoặc cột sống. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên về các dấu hiệu và triệu chứng của suy giảm thần kinh (ví dụ như tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu tổn thương thần kinh được ghi nhận, chẩn đoán và điều trị khẩn cấp là cần thiết. Trước khi can thiệp thần kinh, bác sĩ nên cân nhắc giữa lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở bệnh nhân kháng đông hoặc bệnh nhân được điều trị dự phòng huyết khối chống đông. Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng rivaroxaban 2,5 mg và thuốc chống kết tập tiểu cầu trong những tình huống này. Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu nên được ngừng sử dụng theo thông tin kê đơn của nhà sản xuất.

Để giảm nguy cơ chảy máu có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê thần kinh (ngoài màng cứng/tùy sống) hoặc chọc dò tùy sống, hãy xem xét đặc điểm dược động học của rivaroxaban. Đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò thất lưng được thực hiện tốt nhất



khi tác dụng chống đông máu của rivaroxaban được đánh giá là thấp. Tuy nhiên, thời điểm chính xác để đạt được hiệu quả chống đông đủ thấp ở mỗi bệnh nhân vẫn chưa được biết.

Khuyến cáo về liều lượng 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 sử dụng rivaroxaban ít nhất 12 giờ trước khi can thiệp, nếu có thể và dựa trên đánh giá lâm sàng của bác sĩ. Nếu bệnh nhân phải trải qua phẫu thuật tự chọn và tác dụng chống kết tập tiểu cầu không được mong muốn, nên ngừng sử dụng thuốc ức chế kết tập tiểu cầu theo thông tin kê đơn của nhà sản xuất.

Nếu không thể trì hoãn thủ thuật, nguy cơ chảy máu tăng lên nên được đánh giá dựa trên mức độ khẩn cấp.

Rivaroxaban nên được bắt đầu lại càng sớm càng tốt sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật với điều kiện tình trạng lâm sàng cho phép và đã được cầm máu đầy đủ theo quyết định của bác sĩ điều trị.

Người cao tuổi

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

Phản ứng da liễu

Các phản ứng nghiêm trọng trên da, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson /hoại tử biểu bì nhiễm độc và hội chứng DRESS, đã được báo cáo trong quá trình giám sát sau lưu hành liên quan đến việc sử dụng rivaroxaban. Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất đối với những phản ứng này trong quá trình điều trị: sự khởi đầu của phản ứng xảy ra phần lớn trong những tuần đầu điều trị. Nên ngừng dùng rivaroxaban khi xuất hiện triệu chứng ban đầu trên da nghiêm trọng (ví dụ như lan rộng, dữ dội và/hoặc phỏng rộp), hoặc bất kỳ dấu hiệu mẫn cảm nào khác kèm theo tổn thương niêm mạc.

Trong thuốc có chứa tá dược:

Lactose monohydrat: Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactose Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose – galactose không nên sử dụng thuốc này.

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

Phụ nữ mang thai: Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Do độc tính sinh sản tiềm ẩn, nguy cơ chảy máu nội tại và bằng chứng cho thấy rivaroxaban đi qua nhau thai, rivaroxaban được chống chỉ định trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ có khả năng sinh con nên tránh mang thai trong khi 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. Vì vậy, rivaroxaban chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú. Phải đưa ra quyết định ngưng cho con bú hay ngừng/bỏ điều trị.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Chất ức chế CYP3A4 và P-gp

Dùng đồng thời rivaroxaban với ketoconazol (400 mg x 1 lần/ngày) hoặc ritonavir (600 mg x 2 lần/ngày) làm AUC trung bình của rivaroxaban tăng lần lượt 2,6 lần và 2,5 lần và Cmax trung bình tăng 1,7 lần và 1,6 lần, với sự gia tăng đáng kể tác dụng được lực học có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, việc sử dụng rivaroxaban không được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc kháng nấm azol như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol hoặc các chất ức chế protease HIV. Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp.

Các hoạt chất chỉ ức chế mạnh một trong các con đường thải trừ rivaroxaban, hoặc CYP3A4 hoặc P-gp, được cho là sẽ làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Ví dụ, clarithromycin (500 mg x 2 lần/ngày), được coi là chất ức chế CYP3A4 mạnh và chất ức chế P-gp trung bình, dẫn đến tăng AUC trung bình của rivaroxaban 1,5 lần và Cmax 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).

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

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, erythromycin (500 mg x 3 lần/ngày) làm AUC trung bình của rivaroxaban tăng 1,8 lần và Cmax tăng 1,6 lần khi so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ở những bệnh nhân suy thận trung bình, erythromycin làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban gấp 2 lần và Cmax tăng 1,6 lần khi so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tác dụng của erythromycin phụ thuộc vào mức độ của bệnh suy thận.

Fluconazol (400 mg x 1 lần/ngày), được coi là chất ức chế CYP3A4 vừa phải, làm AUC của rivaroxaban tăng 1,4 lần và Cmax tăng 1,3 lần. Tương tác với fluconazol có thể không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (đối với bệnh nhân suy thận).

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

Thuốc chống đông máu

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

NSAIDs /chất ức chế kết tập tiểu cầu

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

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

Clopidogrel (liều ban đầu 300 mg sau đó là liều duy trì 75 mg) không cho thấy tương tác được động học với rivaroxaban (15 mg), nhưng sự gia tăng thời gian chảy máu được quan sát thấy ở một nhóm nhỏ bệnh nhân không liên quan đến kết tập tiểu cầu, P-selectin hoặc mức độ thụ thể GP IIb/IIIa.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với NSAID (bao gồm cả axit acetylsalicylic) và chất ức chế kết tập tiểu cầu vì những thuốc này thường làm tăng nguy cơ chảy máu.

SSRI / SNRI

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

Warfarin

Bệnh nhân chuyển đổi từ 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 (các giá trị INR riêng lẻ có thể lên đến 12), trong khi tác dụng trên APTT, ức chế hoạt động của yếu tố đông máu Xa và tiềm năng thrombin nội sinh là phụ.

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



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

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

Chất cảm ứng CYP3A4

Sử dụng đồng thời rivaroxaban với rifampicin (chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh) dẫn đến giảm gần 50% AUC trung bình của rivaroxaban, song song với việc giảm tác dụng dược lực học của nó. Sử dụng đồng thời rivaroxaban với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (ví dụ như phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) cũng có thể dẫn đến giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh trừ khi bệnh nhân được quan sát chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

Các liệu pháp đồng thời khác

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

Thông số phòng thí nghiệm

Các thông số đông máu (ví dụ: PT, APTT, HepTest) bị ảnh hưởng như mong đợi bởi phương thức hoạt động của rivaroxaban.

Tương kỵ của thuốc

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tần suất của các phản ứng có hại được báo cáo với RIAZHU 2.5 ở bệnh nhân người lớn và trẻ em được tóm tắt trong bảng dưới đây theo nhóm cơ quan hệ thống (trong MedDRA) và theo tần suất.

Thường gặp (ADR ≥ 1/100)	Ít gặp (ADR > 1/1 000)	Hiếm gặp (ADR < 1/1 000)	Rất hiếm gặp (ADR < 1/10 000)	Chưa biết
<i>Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu</i>				
Thiếu máu (bao gồm các thông số phòng thí nghiệm)	Tăng tiểu cầu thứ phát, giảm tiểu cầu			
<i>Rối loạn hệ thống miễn dịch</i>				
	Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch và phù dị ứng		Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ	
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>				
Chóng mặt, nhức đầu	Xuất huyết não và nội sọ, ngất xỉu			
<i>Rối loạn mắt</i>				
Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)				
<i>Rối loạn tim</i>				

	Nhịp tim nhanh			
<i>Rối loạn mạch máu</i>				
Tụt huyết áp, tụt máu				
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>				
Chảy máu cam, ho ra máu				
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>				
Chảy máu lợi, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, nôn mửa	Khô miệng			
<i>Rối loạn gan mật</i>				
Tăng transaminase	Suy gan, tăng bilirubin, tăng phosphat kiềm trong máu, tăng chỉ số GGT	Vàng da, tăng liên hợp bilirubin (có hoặc không tăng đồng thời ALT), ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan)		
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>				
Ngứa, phát ban, bầm máu, xuất huyết da và dưới da	Mấy da		Hội chứng Stevens-Johnson / Nhiễm độc hoại tử biểu bì, hội chứng DRESS	
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>				
Đau ở chi	Chảy máu khớp	Xuất huyết cơ		Hội chứng khoang thứ phát sau chảy máu
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>				
Xuất huyết đường tiết niệu (bao gồm tiểu ra máu, rong kinh), suy thận (bao gồm tăng creatinin máu, tăng ure máu)				Suy thận/ suy thận cấp thứ phát do chảy máu đủ để gây ra giảm tưới máu
<i>Các rối loạn chung</i>				
Sốt, phù ngoại vi, giảm sức mạnh và năng lượng chung (bao gồm cả mệt mỏi)	Cảm thấy không khỏe (bao gồm cả khó chịu)	Phù cục bộ		



và suy nhược)				
Điều tra chung				
	Tăng nồng độ Lactate Dehydrogenase (LDH), tăng lipase, tăng amylase			
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng thủ thuật				
Xuất huyết sau phẫu thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật và xuất huyết vết thương), nhiễm trùng, tiết dịch vết thương		Chứng phình mạch giả		



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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trường hợp hiếm khi dùng quá liều lên đến 1.960 mg đã được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận để biết các biến chứng chảy máu hoặc các phản ứng có hại khác (xem phần “Xử trí chảy máu”).

Có sẵn một tác nhân đảo ngược cụ thể (andexanet alfa) đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban.

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

Xử trí chảy máu

Nếu biến chứng chảy máu phát sinh ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, nên trì hoãn việc dùng rivaroxaban tiếp theo hoặc ngừng điều trị nếu thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 đến 13 giờ. Việc xử trí nên được cá nhân hóa tùy theo mức độ nghiêm trọng và vị trí của xuất huyết. Điều trị triệu chứng thích hợp có thể được sử dụng khi cần thiết, chẳng hạn như băng ép cơ học (ví dụ như chảy máu cam nặng), cầm máu bằng phẫu thuật với các thủ thuật kiểm soát chảy máu, bù dịch và hỗ trợ huyết động, các sản phẩm máu (hồng cầu đóng gói hoặc huyết tương tươi đông lạnh, tùy thuộc vào tình trạng thiếu máu hoặc rối loạn đông máu kèm theo) hoặc tiểu cầu.

Nếu không thể kiểm soát chảy máu bằng các biện pháp trên, thì dùng thuốc đảo ngược chất ức chế yếu tố đông máu Xa cụ thể (andexanet alfa), đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban, hoặc thuốc đảo ngược procoagulant, chẳng hạn như chất cô đặc phức hợp prothrombin (PCC). Cần xem xét đến nồng độ phức hợp prothrombin hoạt hóa (APCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng các sản phẩm thuốc này ở những người dùng rivaroxaban. Khuyến cáo cũng dựa trên dữ liệu phi lâm sàng hạn chế. Việc định lượng lại yếu tố VIIa tái tổ hợp sẽ được cân nhắc và chuẩn độ tùy thuộc vào sự cải thiện tình trạng chảy máu. Tùy thuộc vào tình trạng sẵn có của địa phương, nên tham khảo ý kiến của chuyên gia đông máu trong trường hợp chảy máu nhiều.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: B01AF01

Cơ chế hoạt động

Rivaroxaban là một chất ức chế yếu tố đông máu Xa có tính chọn lọc cao với sinh khả dụng qua đường uống. Sự ức chế yếu tố đông máu Xa làm gián đoạn con đường bên trong và bên ngoài của dòng thác đông máu, ức chế cả sự hình thành thrombin và sự phát triển của huyết khối. Rivaroxaban không ức chế thrombin (yếu tố II hoạt hóa) và không có tác dụng trên tiểu cầu đã được chứng minh.

Tác dụng dược lực học

Sự ức chế hoạt động của yếu tố đông máu Xa phụ thuộc vào liều đã được quan sát thấy ở người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc vào liều lượng với mối tương quan chặt chẽ với nồng độ trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu Neoplastin được sử dụng cho xét nghiệm. Các thuốc thử khác sẽ cung cấp các kết quả khác nhau. Việc đo PT sẽ được thực hiện trong vài giây, vì INR chỉ được hiệu chuẩn và xác nhận cho coumarin và không thể được sử dụng cho bất kỳ loại thuốc chống đông máu nào khác.

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

Thời gian thromboplastin một phần được kích hoạt (APTT) và HepTest cũng được kéo dài tùy thuộc vào liều lượng; tuy nhiên, chúng 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 theo quy trình lâm sàng. Tuy nhiên, nếu có chỉ định về mặt lâm sàng, nồng độ rivaroxaban có thể được đo bằng các xét nghiệm định lượng kháng yếu tố đông máu Xa đã hiệu chuẩn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Rivaroxaban được hấp thu nhanh chóng với nồng độ tối đa (Cmax) xuất hiện sau 2 - 4 giờ sau khi uống viên.

Sự hấp thu của rivaroxaban qua đường uống gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống cao (80 - 100%) đối với liều viên 2,5 mg và 10 mg, bất kể tình trạng đói / lúc no. Uống cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến AUC hoặc Cmax của rivaroxaban, ở liều 2,5 mg và 10 mg. Viên nén rivaroxaban 2,5 mg và 10 mg có thể được uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Dược động học của rivaroxaban tuyến tính xấp xỉ khoảng 15 mg x 1 lần/ngày. Ở liều cao hơn rivaroxaban thể hiện sự hấp thu hạn chế với sinh khả dụng giảm và tốc độ hấp thu giảm khi tăng liều. Điều này được đánh dấu rõ ràng hơn ở trạng thái đói hơn là ở trạng thái được cho ăn. Sự thay đổi dược động học của rivaroxaban là vừa phải với sự thay đổi giữa các cá thể (CV%) nằm trong khoảng từ 30% đến 40%.

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

Khả dụng sinh học (AUC và Cmax) có thể so sánh được với rivaroxaban 20 mg dùng đường uống dưới dạng viên nén nghiền nát trộn với cháo xay nhuyễn, hoặc lơ lửng trong nước và dùng qua ống thông dạ dày sau bữa ăn lỏng, so với cả viên. Với đặc điểm dược động học tỷ lệ thuận với liều lượng của rivaroxaban, kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho những liều rivaroxaban thấp hơn.

Phân bố

Liên kết với protein huyết tương ở người cao khoảng 92% đến 95%, với albumin huyết thanh là thành phần liên kết chính. Thể tích phân phối vừa phải với V_{ss} là xấp xỉ 50 lít.

Chuyển đổi sinh học và thải trừ

Trong số liều rivaroxaban được sử dụng, khoảng 2/3 trải qua quá trình thoái hóa chuyển hóa, một nửa sau đó được thải trừ qua thận và nửa còn lại thải trừ theo đường phân. 1/3 liều cuối cùng được bài tiết trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không chuyển hóa trong nước tiểu, chủ yếu qua bài tiết tích cực ở thận.

Rivaroxaban được chuyển hóa qua cơ chế không phụ thuộc CYP3A4, CYP2J2 và CYP. Sự phân hủy oxy hóa của gốc morphin và sự thủy phân của các liên kết amit là những vị trí chính của quá trình biến đổi sinh học. Dựa trên các nghiên cứu trong ống nghiệm, rivaroxaban là chất nền của các protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và Bcrp (protein kháng ung thư vú).

Rivaroxaban không thay đổi là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người, không có chất chuyển hóa tuần hoàn chính hoặc có hoạt tính. Với độ thanh thải toàn thân khoảng 10 l/h, rivaroxaban có thể được phân loại là chất có độ thanh thải thấp. 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 đào thải rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải từ 5 đến 9 giờ ở người trẻ và từ 11 đến 13 giờ ở người cao tuổi.

Các đối tượng đặc biệt

Giới tính

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

Người cao tuổi

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

Cân nặng

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

Sự khác biệt giữa các sắc tộc

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

Suy gan

Bệnh nhân xơ gan với suy gan nhẹ (được phân loại là Child Pugh A) chỉ có những thay đổi nhỏ về dược động học của rivaroxaban (AUC tăng trung bình 1,2 lần), gần như tương đương với nhóm chứng khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân xơ gan có suy gan trung bình (được phân loại là Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban đã tăng lên đáng kể 2,3 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh. AUC không cam kết đã tăng 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 động của yếu tố đông máu Xa tăng lên 2,6 ở bệnh nhân suy gan trung bình so với người tình nguyện khỏe mạnh; thời gian kéo dài của PT cũng được tăng lên tương tự với hệ số 2,1. Bệnh nhân suy gan trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban dẫn đến mối quan hệ PK/PD giữa nồng độ và PT cao hơn.

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

Suy thận

Có sự gia tăng phơi nhiễm rivaroxaban tương quan với việc giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua các phép đo độ thanh thải creatinin. Ở những người bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút), trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (AUC) đều tăng lần lượt là 1,4; 1,5 và 1,6 lần. Sự gia tăng tương ứng về tác dụng dược lực học đã rõ ràng hơn. Ở những người bị suy thận nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế tổng thể hoạt động của yếu tố đông máu Xa tăng lên lần lượt

là 1,5; 1,9 và 2,0 so với những người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài của PT cũng được tăng tương ứng với hệ số tương ứng là 1,3; 2,2 và 2,4. Không có dữ liệu ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/ phút.

Do tính liên kết cao với protein huyết tương, rivaroxaban không được cho là có thể thẩm tách được. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút. Thận trọng khi dùng rivaroxaban cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút

Dữ liệu được đồng học ở bệnh nhân

Ở bệnh nhân dùng 2,5 mg rivaroxaban hai lần mỗi ngày để phòng ngừa biến cố huyết khối ở bệnh nhân ACS, nồng độ trung bình (khoảng thời gian dự đoán 90%) 2 - 4 giờ và khoảng 12 giờ sau khi dùng liều (đại diện cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng thời gian dùng thuốc) lần lượt là 47 (13 - 123) và 9,2 (4,4 - 18) mcg/l.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả chưa được thiết lập trong các chỉ định ACS và CAD/PAD cho trẻ em và thanh thiếu niên đến 18 tuổi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vi 10 viên, hộp 1 vi, hộp 3 vi, hộp 6 vi và hộp 10 vi.

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

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

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Thuốc sản xuất theo TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC



CÔNG TY CỔ PHẦN SX - TM DƯỢC PHẨM ĐÔNG NAM
Lô 2A, Đường 1A - KCN Tân Tạo, P. Tân Tạo A, Q. Bình Tân - TP. HCM.
ĐT: (08) 3754.1748, (08) 3754.1749; FAX: (08) 3754.1750.

CTY CỔ PHẦN SX - TM DP ĐÔNG NAM

Tổng Giám Đốc



VÕ TẤN LỘC