

MẪU NHÃN THUỐC

1. Nhãn Hộp

Varnish Free

Composition: Each film-coated tablet contains: Rivaroxaban Ph. Eur 2.5 mg Indication, Administration, Contraindication and other information: Please see the enclosed leaflet. Specification: EP Storage condition: Store below 30°C.	Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa: Rivaroxaban Ph.Eur 2,5 mg Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo Tiêu chuẩn: EP Bảo quản: Bảo quản dưới 30°C. DNNK:	Batch No. (Số lô SX) Mfg. Date: MMYYYY (Ngày SX) Exp. Date: MMYYYY (Hạn Dùng) Barcode
1 x 10 TABLETS RIROXATOR 2.5 	Rx RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg RIROXATOR 2.5 1 BLISTER STRIP OF 10 TABLETS Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim "DO NOT EXCESS INDICATED DOSE" "KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN" "READ THE INSTRUCTIONS CAREFULLY BEFORE USING" Manufactured by/ Sản xuất bởi: TORRENT PHARMACEUTICALS LTD. Indrad: 382721, Tal: Kadi, City: Indrad, Dist: Mehsana, Ấn Độ	Over stamp Barcode GTIN: XXXXXXXXXXXXX Sr. No.: YYYYYYYYYYYYYYY
RIROXATOR 2.5 1 x 10 TABLETS	"ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM" "ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG" "KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH" Visa No. (Số ĐK): Hạn dùng là ngày cuối cùng của tháng hết hạn XXXXXXXXXX-XXXXXX	

2. Nhãn Vỉ

RIROXATOR 2.5 RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg  2.5 mg RIROXATOR 2.5 RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg  2.5 mg Manufactured by : TORRENT PHARMACEUTICALS LTD.	RIROXATOR 2.5 RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg  2.5 mg RIROXATOR 2.5 RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg  2.5 mg Mfg. Lic. No. : G/826 XXXXXXXXXX-XXXXXX	Batch No....Exp....
---	--	----------------------------

MẪU NHÃN THUỐC

1. Nhãn Hộp

Varnish Free

Composition: Each film-coated tablet contains: Rivaroxaban Ph. Eur. 2.5 mg Indication, Administration, Contraindication and other information: Please see the enclosed leaflet. Specification: EP Storage condition: Store below 30°C.		Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa: Rivaroxaban Ph.Eur. 2,5 mg Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo Tiêu chuẩn: EP Bảo quản Bảo quản dưới 30°C. DNNK:		Batch No.: (Số lô SK) Mfg. Date: MM/YYYY (Ngày SX) Exp. Date: MM/YYYY (Hạn Dùng)	
3 x 10 TABLETS RIROXATOR 2.5 				Over stamp	
Rx RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg RIROXATOR 2.5 3 BLISTER STRIPS OF 10 TABLETS EACH Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim "DO NOT EXCESS INDICATED DOSE" "KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN" "READ THE INSTRUCTIONS CAREFULLY BEFORE USING"		"PRESCRIPTION DRUG" "THUỐC KÊ ĐƠN"  Manufactured by/ Sản xuất bởi: TORRENT PHARMACEUTICALS LTD. Indrad: 382721, Tal: Kadi, City: Indrad, Dist: Mehsana, Ấn Độ		GTIN: XXXXXXXXXX Sr. No.: YYYYYYYYYYYY	
"ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM" "ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG" "KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH"		Visa No. (Số ĐK): Hạn dùng là ngày cuối cùng của tháng hết hạn XXXXXXXX-XXXX		Batch No.....Exp....	

2. Nhãn Vỉ

RIROXATOR 2.5 RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg  2.5 mg RIROXATOR 2.5 RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg  2.5 mg Manufactured by : TORRENT PHARMACEUTICALS LTD.	RIROXATOR 2.5 RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg  2.5 mg RIROXATOR 2.5 RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg  2.5 mg Mfg. Lic. No. : G/926 XXXXXXXX-XXXX	Batch No.....Exp....
---	--	-----------------------------



MẪU NHÃN THUỐC

1. Nhãn Hộp

Varnish Free

Composition: Each film-coated tablet contains: Rivaroxaban Ph. Eur 2.5 mg Indication, Administration, Contraindication and other information: Please see the enclosed leaflet. Specification: EP Storage condition: Store below 30°C.	Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa: Rivaroxaban Ph.Eur 2,5 mg Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo Tiêu chuẩn: EP Bảo quản Bảo quản dưới 30°C. ĐINH:	Batch No.: (Số lô SX) Mfg. Date: MM/YYYY (Ngày SX) Exp. Date: MM/YYYY (Hạn Dùng) Hạn dùng là ngày cuối cùng của tháng hết hạn
10 x 10 TABLETS RIROXATOR 2.5 	 Over stamp GTIN: XXXXXXXXXX Sr. No.: YYYYYYYYYYYY	
RIROXATOR 2.5 10 x 10 TABLETS	Rx RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg RIROXATOR 2.5 10 BUSTER STRIPS OF 10 TABLETS EACH Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim "DO NOT EXCESS INDICATED DOSE" "KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN" "READ THE INSTRUCTIONS CAREFULLY BEFORE USING" "PRESCRIPTION DRUG" "THUỐC KÊ ĐƠN"  Manufactured by/ Sản xuất bởi: TORRENT PHARMACEUTICALS LTD. Indrad: 382721, Tal: Kad, City: Indrad, Dist: Mehsana, An Độ	
	"BÉ XA TẮM TAY TRẺ EM" "ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG" "KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH" Visa No. (Số ĐK):	

2. Nhãn Vỉ

RIROXATOR 2.5 RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg  2.5 mg RIROXATOR 2.5 RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg  2.5 mg Manufactured by : TORRENT PHARMACEUTICALS LTD.	RIROXATOR 2.5 RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg  2.5 mg RIROXATOR 2.5 RIVAROXABAN TABLETS Ph.Eur. 2.5 mg  2.5 mg Mfg. Lic. No. : G5926 XXXXXXXXXX-XXXX	Batch No....Exp....
---	--	----------------------------



R_x

RIROXATOR 2.5
(Viên nén bao phim rivaroxaban 2,5 mg)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Hoạt chất

Rivaroxaban Ph.Eur.....2,5 mg

Tá dược

Microcrystalline Cellulose (Spray dried) (Flocel 200), Lactose monohydrate (Super Tab 30GR), Croscarmellose sodium, Sodium Lauryl Sulphate, Hypromellose 2910 (6 cps), Microcrystalline Cellulose (Ceolus KG 1000), Sepitrap 80 (Magnesium Aluminometasilicate, Polysorbate 80), Talc, Magnesium stearate, Opadry complete film coating system 03F520254 yellow (HPMC 2910/Hypromellose, Titanium dioxide, Polyethylene glycol/Macrogol, Iron oxide yellow).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng nhạt, lõm, có chữ "H8" in chìm ở một mặt, mặt còn lại nhẵn.

CHỈ ĐỊNH

Rivaroxaban phối hợp với acid acetylsalicylic (ASA) đơn trị liệu hoặc với ASA có kết hợp clopidogrel hoặc ticlodipine, được chỉ định để phòng huyết khối ở bệnh nhân người lớn sau hội chứng mạch vành cấp (ACS) có tăng các dấu ấn sinh học của tim.

Thuốc dùng đồng thời với acid acetylsalicylic (ASA) được chỉ định để phòng ngừa huyết khối do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân người lớn mắc bệnh động mạch vành (CAD) hoặc bệnh động mạch ngoại biên có triệu chứng (PAD) có nguy cơ cao bị các biến cố thiếu máu cục bộ.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều khuyến cáo là 2,5 mg hai lần mỗi ngày.

ACS

Bệnh nhân dùng rivaroxaban 2,5 mg hai lần mỗi ngày nên dùng acid acetylsalicylic (ASA) liều 75 – 100 mg mỗi ngày hoặc ASA liều 75- 100 mg cùng với clopidogrel 75 mg hàng ngày hoặc ticlodipin tiêu chuẩn hàng ngày.

Đánh giá thường xuyên hiệu quả điều trị trên từng bệnh nhân, cân nhắc giữa nguy cơ thiếu máu cục bộ với nguy cơ chảy máu. Kéo dài điều trị trên 12 tháng nên được tiến hành trên từng bệnh nhân vì kinh nghiệm điều trị đến 24 tháng còn hạn chế.

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

CAD/PAD

Bệnh nhân dùng rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ ngày cũng nên dùng 75 -100 mg acid acetylsalicylic (ASA) hàng ngày.

Bệnh nhân sau thủ thuật tái thông mạch thành công ở chi dưới (phẫu thuật hoặc nội mạch bao gồm kết hợp các kỹ thuật) do PAD có triệu chứng, không nên bắt đầu điều trị cho đến khi đạt được cầm máu.

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

ACS, CAD/PAD

Phối hợp với thuốc chống kết tập tiểu cầu



Bệnh nhân có biến cố huyết khối cấp tính hoặc thủ thuật mạch máu và cần điều trị chống kết tập tiểu cầu kép, nên đánh giá việc tiếp tục sử dụng rivaroxaban 2,5 mg hai lần mỗi ngày dựa vào loại biến cố hoặc thủ thuật và phác đồ chống kết tập tiểu cầu.

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban 2,5 mg hai lần mỗi ngày kết hợp với thuốc chống kết tập tiểu cầu kép đã được nghiên cứu ở bệnh nhân:

- Dùng ACS kết hợp với ASA cộng với clopidogrel/ticlopidine và
- Sau thủ thuật thông mạch máu chỉ dưới do PAD có triệu chứng kết hợp với ASA và có thể sử dụng clopidogrel ngắn hạn.

Quên liều

Nếu bỏ lỡ một liều, bệnh nhân nên tiếp tục với liều thông thường tiếp theo như được khuyến cáo. Không nên tăng gấp đôi liều tiếp theo để bù cho liều đã quên.

Chuyển từ thuốc kháng vitamin K (VKA) sang rivaroxaban

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

Chuyển từ rivaroxaban sang thuốc kháng Vitamin K (VKA)

Có khả năng xảy ra tình trạng chống đông không đầy đủ trong quá trình chuyển đổi từ rivaroxaban sang VKA. Cần đảm bảo chống đông đầy đủ và liên tục trong quá trình chuyển đổi sang thuốc chống đông thay thế. Cần lưu ý rằng rivaroxaban góp phần làm tăng INR.

Bệnh nhân chuyển từ rivaroxaban sang VKA, VKA nên được dùng đồng thời cho đến khi $INR \geq 2.0$. Hai ngày đầu của quá trình chuyển đổi, liều khởi đầu VKA chuẩn, sau đó theo hướng dẫn INR. Khi bệnh nhân dùng rivaroxaban và VKA, không nên kiểm tra INR sớm hơn 24 giờ sau khi dùng liều trước đó mà phải trước liều kế tiếp của rivaroxaban. Sau khi ngưng sử dụng rivaroxaban, kiểm tra INR có thể đáng tin cậy sau ít nhất 24 giờ của liều sau cùng.

Chuyển từ thuốc chống đông đường tiêm sang rivaroxaban

Bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông đường tiêm, ngừng thuốc chống đông đường tiêm và bắt đầu dùng rivaroxaban 0 đến 2 giờ trước thời điểm sử dụng liều chống đông đường tiêm tiếp theo (ví dụ heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc tại thời điểm ngừng sử dụng thuốc chống đông đường tiêm liên tục (như heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch)

Chuyển từ rivaroxaban sang thuốc chống đông đường tiêm

Liều đầu thuốc chống đông đường tiêm tại thời điểm liều kế tiếp của rivaroxaban.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

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

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

Suy gan

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

Người lớn tuổi

Không cần điều chỉnh liều.

Nguy cơ chảy máu tăng khi tuổi cao

Cân nặng

Không cần điều chỉnh liều

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều.

Bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban 2,5 mg ở trẻ từ 0 đến 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn. Do đó, không khuyến cáo dùng rivaroxaban 2,5 mg cho trẻ dưới 18 tuổi.

Đường dùng

Dùng đường uống

Có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn

Nghiên viên nén

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

Viên thuốc nghiền cũng có thể được đưa qua ống thông dạ dày

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với hoạt chất hay bất kì thành phần nào của thuốc.

Chảy máu nặng

Tổn thương hay trong tình trạng có nguy cơ đáng kể chảy máu nhiều. Điều này có thể bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, có khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, chấn thương não, tổn thương cột sống, phẫu thuật não, cột sống và nhãn khoa gần đây, xuất huyết nội sọ, dị tật hoặc nghi ngờ có bất thường trong cột sống hoặc mạch máu nội sọ.

Chống chỉ định dùng đồng thời với bất kì thuốc chống đông nào khác như Heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin...), dẫn xuất heparin (fondaparinux...), thuốc chống đông đường uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban,...) trừ trường hợp trong giai đoạn chuyển thuốc hoặc khi UFH được dùng với liều cần thiết để duy trì mở ống thông tĩnh mạch trung tâm hay động mạch.

Chống chỉ định dùng ACS đồng thời với liệu pháp chống kết tập tiểu cầu trên bệnh nhân đột quỵ trước đó hoặc có cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA)

Chống chỉ định dùng CAD/PAD với ASA trên bệnh nhân đột quỵ xuất huyết hoặc lỗ khuyết trước đó hoặc có bất kì cơn đột quỵ nào trong vòng một tháng.

Bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu liên quan đến xơ gan Child Pugh B và C.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh nhân ACS, an toàn và hiệu quả rivaroxaban 2,5 mg hai lần mỗi ngày đã được nghiên cứu khi kết hợp với thuốc chống kết tập tiểu cầu ASA đơn độc hoặc ASA cộng với clopidogrel/ ticlopidine.

Bệnh nhân nguy cơ cao thiếu máu cục bộ với CAD/PAD, hiệu quả và an toàn của rivaroxaban 2.5 mg hai lần mỗi ngày đã được nghiên cứu khi kết hợp với ASA.

Bệnh nhân sau thủ thuật tái thông mạch máu chi dưới gần đây do PAD có triệu chứng, hiệu quả và an toàn của rivaroxaban 2,5 mg hai lần mỗi ngày đã được nghiên cứu kết hợp với thuốc kháng tiểu cầu ASA đơn độc hoặc ASA cộng với clopidogrel trong thời gian ngắn. Tránh sử dụng liệu pháp chống kết tập tiểu cầu kép trong thời gian dài. Điều trị kết hợp với các thuốc chống kết tập tiểu cầu như prasugrel hay ticagrelor chưa được nghiên cứu và do đó không khuyến cáo.

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

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 chảy máu. Khuyến cáo sử dụng thận trọng trong điều kiện tăng nguy cơ xuất huyết. Nên ngừng sử dụng rivaroxaban nếu xảy ra xuất huyết nặng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (tức là chảy máu cam, nước, tiêu hóa, tiết niệu sinh dục bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc tăng kinh nguyệt) và thiếu máu được thấy thường xuyên hơn khi điều trị rivaroxaban dài hạn trong liệu pháp điều trị kháng kết tập tiểu cầu đơn độc hoặc kép. Do đó, ngoài việc giám sát lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm huyết sắc tố/ haematocrit tòng phòng thí nghiệm có thể có giá trị để phát hiện chảy máu ẩn và định lượng mức độ liên quan lâm sàng của chảy máu rõ ràng, nếu được đánh giá phù hợp.

Một số nhóm bệnh nhân, chi tiết bên dưới, có nguy cơ chảy máu cao hơn. Những bệnh nhân này cần được giám sát chặt những dấu hiệu và triệu chứng biến chứng chảy máu và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị. Điều này có thể được thực hiện bằng cách kiểm tra thể chất bệnh nhân thường xuyên, theo dõi chặt việc dẫn lưu vết thương phẫu thuật và đo huyết sắc tố định kì.

Bất kì sự sụt giảm không giải thích được về huyết sắc tố hoặc huyết áp cần tìm kiếm vị trí chảy máu.

Mặc dù điều trị bằng rivaroxaban không yêu cầu kiểm soát phơi nhiễm định kì, nồng độ rivaroxaban nên được đo bằng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố X có thể hữu ích trong các tình huống đặc biệt khi mà hiểu về sự phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp đưa ra các quyết định lâm sàng, ví dụ như quá liều hay phẫu thuật khẩn cấp.

Suy thận

Bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinine < 30ml/phút), nồng độ rivaroxaban có thể tăng đáng kể (trung bình 1,6 lần) có thể gây tăng nguy cơ chảy máu. Rivaroxaban được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinine 15-29 ml/phút. Không khuyến cáo sử dụng trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 15ml/phút.

Bệnh nhân suy thận trung bình (thanh thải creatinine 30-49 ml/phút) dùng đồng thời với các thuốc làm tăng nồng độ rivaroxaban huyết tương nên được sử dụng thận trọng.

Tương tác với các thuốc khác

Không khuyến cáo dùng rivaroxaban trên bệnh nhân đang điều trị toàn thân với azole-antimycotics (như ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) hay ức chế protease HIV (như ritonavir). Những thuốc này ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp và do đó có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban đến mức liên quan đến lâm sàng (trung bình 2,6 lần) có thể gây tăng nguy cơ chảy máu.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc gây ảnh hưởng đến quá trình cầm máu như thuốc chống viêm non-steroid (NSAIDs), acid acetylsalicylic (ASA) hay ức chế kết tập tiểu cầu hoặc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) và ức chế tái hấp thu norepinephrine serotonin (SNRIs). Bệnh nhân có nguy cơ loét đường tiêu hóa có thể cân nhắc điều trị dự phòng thích hợp.

Bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban và thuốc chống kết tập tiểu cầu chỉ nên điều trị đồng thời với NSAIDs nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ chảy máu.

Các yếu tố nguy cơ xuất huyết khác

Cũng như các thuốc chống huyết khối khác, rivaroxaban được dùng thận trọng trên bệnh nhân có nguy cơ cao chảy máu như:

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

Nên sử dụng thận trọng trên bệnh nhân ACS và CAD/PAD:

- ≥ 75 tuổi nếu dùng đồng thời với ASA đơn độc hoặc với ASA kèm theo clopidogrel hoặc ticlopidine. Lợi ích và nguy cơ của điều trị nên được đánh giá thường xuyên trên từng bệnh nhân.
- Người nhẹ cân (< 60 kg) nếu dùng đồng thời với ASA đơn độc hoặc với ASA kèm theo clopidogrel hoặc ticlopidone.
- Bệnh nhân CAD kèm theo suy tim nặng. Nghiên cứu chỉ ra những bệnh nhân này có thể có ít lợi ích điều trị với rivaroxaban.

Bệnh nhân ung thư

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

Bệnh nhân ung thư ác tính có nguy cơ chảy máu cao, chống chỉ định dùng rivaroxaban.

Bệnh nhân có van nhân tạo

Rivaroxaban không nên dùng để điều trị dự phòng huyết khối cho bệnh nhân vừa trải qua phẫu thuật thay van động mạch chủ qua ống thông (TAVR). An toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân có van tim nhân tạo; Do đó, không có dữ liệu chứng minh rivaroxaban cung cấp đầy đủ khả năng chống đông máu trên nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid

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

Bệnh nhân đột quỵ trước đó và/hoặc TIA

Bệnh nhân ACS

Không chỉ định dùng rivaroxaban 2,5 mg để điều trị cho bệnh nhân ACS bị đột quỵ hoặc TIA trước đó. Một số ít bệnh nhân ACS bị đột quỵ hoặc TIA trước đó được nghiên cứu nhưng dữ liệu hạn chế cho thấy những bệnh nhân này không có lợi ích từ việc điều trị.

Bệnh nhân CAD/PAD

Bệnh nhân CAD/PAD bị đột quỵ xuất huyết hoặc lỗ khuyết trước đó, hoặc đột quỵ thiếu máu cục bộ không có lỗ khuyết trong tháng trước không được nghiên cứu.

Bệnh nhân sau thủ thuật tái thông mạch chi dưới gần đây do PDA có triệu chứng với một cơn đột quỵ hoặc TIA trước đó không được nghiên cứu. Nên tránh điều trị với rivaroxaban 2,5 mg ở những bệnh nhân dùng liệu pháp điều trị chống kết tập tiểu cầu kép.

Gây tê hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng

Khi gây tê thần kinh (tê tủy sống/ gây tê ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị với thuốc chống huyết khối để ngăn chặn biến chứng huyết khối có thể gây ra tình trạng tụ máu ngoài màng cứng hoặc cột sống. Nguy cơ của những việc này có tăng lên do sử dụng ống thông ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc các thuốc ảnh hưởng đến việc cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng do chấn thương hoặc thủng màng cứng hoặc cột sống lặp đi lặp lại. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên các dấu hiệu và triệu chứng suy thần kinh (như tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu thay đổi thần kinh được ghi nhận, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp vào trục thần kinh, các bác sĩ nên cân nhắc lợi ích và nguy cơ trên bệnh nhân chống đông máu hay được chống đông máu do huyết khối. Không có kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng rivaroxaban 2,5 mg và thuốc kháng kết tập tiểu cầu trong trường hợp này. Nên ngừng thuốc kháng kết tập tiểu cầu theo thông tin hướng dẫn của nhà sản xuất.

Để giảm nguy cơ chảy máu liên quan đến rivaroxaban và gây tê thần kinh (màng cứng/cột sống) hoặc chọc dò tủy sống, cần xem xét thông tin dược động học của rivaroxaban. Đặt hoặc loại bỏ ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò thất lưng được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông máu của rivaroxaban được tính là thấp. Tuy nhiên, thời gian chính xác để đạt được hiệu quả chống đông đủ thấp trên bệnh nhân là chưa rõ.

Khuyến cáo liều dùng trước và sau các thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật.

Nếu cần thực hiện thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên ngừng rivaroxaban 2,5 mg ít nhất 12 giờ trước khi can thiệp và dựa trên đánh giá của bác sĩ lâm sàng. Nếu bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật và tác dụng chống kết tập tiểu cầu là không mong muốn, nên ngừng thuốc ức chế kết tập tiểu cầu theo chỉ dẫn của nhà sản xuất.

Nếu thủ thuật không thể trì hoãn thì nguy cơ chảy máu tăng nên đánh giá dựa trên mức độ khẩn cấp của can thiệp.

Tái sử dụng rivaroxaban càng sớm càng tốt sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật với điều kiện là tình trạng lâm sàng cho phép và quá trình cầm máu đầy đủ đã được thiết lập theo quyết định của bác sĩ điều trị.

Người già

Tuổi cao có thể gây tăng nguy cơ xuất huyết

Phản ứng trên da

Phản ứng nghiêm trọng trên da bao gồm hội chứng Steven-Johnson/ hoại tử nhiễm độc biểu bì và hội chứng DRESS đã được báo cáo sau khi lưu hành có liên quan đến sử dụng rivaroxaban. Bệnh nhân xuất hiện nguy cơ cao nhất ở thời điểm đầu điều trị: khởi đầu phản ứng xảy ra chủ yếu trong tuần đầu điều trị. Ngưng sử dụng rivaroxaban khi xuất hiện triệu chứng đầu của phát ban da nghiêm trọng (như lan rộng, dữ dội và/hoặc phỏng rộp) hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác kết hợp với tổn thương niêm mạc.

Tá dược

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

Thuốc có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi viên, do đó có thể nói là 'không có natri'.

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

Phụ nữ mang thai

An toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập trên phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính sinh sản. Do khả năng gây độc tính trên sinh sản, nguy cơ chảy máu nội tạng

và có bằng chứng cho thấy rivaroxaban qua được nhau thai, chống chỉ định dùng rivaroxaban trên phụ nữ mang thai

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

Phụ nữ cho con bú

An toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập trên phụ nữ đang cho con bú. Dữ liệu từ động vật cho thấy rivaroxaban bài tiết qua sữa. Do đó chống chỉ định dùng rivaroxaban trên phụ nữ đang cho con bú. Cần quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng dùng thuốc.

Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu cụ thể rivaroxaban trên người để đánh giá tác động lên khả năng sinh sản. Trên nghiên cứu trên chuột cái và đực cho thấy không có tác động lên khả năng sinh sản được tìm thấy.

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

Rivaroxaban có ảnh hưởng nhỏ lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Phản ứng phụ như ngất (thường ít gặp) và chóng mặt (phổ biến) đã được báo cáo. Bệnh nhân có những tác dụng phụ này không nên lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp

Dùng phối hợp rivaroxaban với ketoconazole (400mg một lần một ngày) hay ritonavir (600mg hai lần mỗi ngày) làm tăng đến 2,6 lần/ 2,5 lần AUC trung bình rivaroxaban và 1,7 lần/1,6 lần Cmax trung bình, tăng có ý nghĩa tác dụng dược lực học có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, không khuyến cáo dùng rivaroxaban trên bệnh nhân đang điều trị toàn thân bằng azole-antimycotics như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hay ức chế protease HIV. Những hoạt chất này ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp.

Hoạt chất ức chế mạnh một trong các con đường thải trừ của rivaroxaban, hoặc CYP3A4 hoặc P-gp, được dự kiến làm tăng nồng độ rivaroxaban huyết tương ở mức thấp hơn.

Clarithromycin (500mg hai lần mỗi ngày) được coi là chất ức chế CYP3A4 mạnh và ức chế P-gp trung bình, làm tăng lên đến 1,5 lần AUC trung bình của rivaroxaban và 1,4 lần Cmax. Sự tăng này không được coi là liên quan đến lâm sàng.

Erythromycin (500mg ba lần mỗi ngày), gây ức chế CYP3A4 và P-gp trung bình, gây tăng 1,3 lần AUC và Cmax trung bình của rivaroxaban. Sự tăng này không được coi là liên quan đến lâm sàng.

Trong nghiên cứu người suy thận nhẹ dùng erythromycin (500mg ba lần mỗi ngày) gây tăng 1,8 lần AUC trung bình của rivaroxaban và 1,6 lần Cmax khi so sánh với người có chức năng thận bình thường. Bệnh nhân suy thận trung bình, erythromycin làm tăng 2,0 lần AUC trung bình và 1,6 lần Cmax của rivaroxaban khi so sánh với người có chức năng thận bình thường. Tác dụng của erythromycin làm tăng lên trên bệnh nhân suy thận.

Fluconazole (400mg một lần mỗi ngày) được cân nhắc là ức chế CYP3A4 trung bình, gây tăng 1,4 lần AUC trung bình và 1,3 lần Cmax trung bình của rivaroxaban. Sự tăng này không được coi là có liên quan đến lâm sàng. Dữ liệu lâm sàng hạn chế với dronedarone, nên tránh dùng đồng thời với rivaroxaban.

Thuốc chống đông

Sau khi dùng kết hợp với enoxaparin (40mg liều đơn) với rivaroxaban (10mg liều đơn), tác dụng thêm vào hoạt tính chống yếu tố Xa được quan sát thấy mà không có bất kì tác dụng bổ sung nào trên thử nghiệm đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng đến dược động học của rivaroxaban.

Do tăng nguy cơ chảy máu, nên thận trọng khi dùng đồng thời với bất kì thuốc chống đông nào.

NSAIDs/ức chế kết tập tiểu cầu

Không có sự kéo dài thời gian chảy máu liên quan đến lâm sàng được quan sát khi dùng đồng thời rivaroxaban (15mg) và 500mg naproxen. Tuy nhiên, có thể có những cá nhân có phản ứng dược lực rõ rệt hơn.

Không có tương tác dược động học hay dược lực học được quan sát thấy khi dùng đồng thời rivaroxaban với 500mg acid acetylsalicylic.

Clopidogrel (300mg liều tấn công sau đó là liều duy trì 75mg) không cho thấy có tương tác dược động học với rivaroxaban (15mg) nhưng làm tăng thời gian chảy máu đã được quan sát trên bệnh nhân không liên quan đến kết tập tiểu cầu, P-selectin hay nồng độ receptor GPIIb/IIIa.

Thận trọng khi dùng đồng thời với NSAIDs (bao gồm acid acetylsalicylic) và ức chế kết tập tiểu cầu do những thuốc này làm tăng nguy cơ chảy máu.

SSRIs/ SNRIs

Cũng như thuốc chống đông máu khác, tăng nguy cơ xuất huyết ở bệnh nhân dùng đồng thời với SSRIs hoặc SNRIs do tác dụng đã được báo cáo đối với tiểu cầu. Khi dùng đồng thời rivaroxaban trên lâm sàng, tỉ lệ chảy máu nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng cao hơn đã được quan sát ở tất cả các nhóm điều trị.

Warfarin

Chuyển đổi từ kháng vitamin K warfarin (INR 2,0 -3,0) sang rivaroxaban (20mg) hoặc từ rivaroxaban (20mg) sang warfarin (INR 2,0 -3,0) làm tăng thời gian prothrombin/ INR (Neoplastin) nhiều hơn (Giá trị INR lên đến 12 có thể quan sát thấy), trong khi ảnh hưởng lên aPTT, ức chế hoạt động yếu tố Xa và tiềm năng thrombin nội sinh là thêm vào.

Nếu muốn thử nghiệm tác dụng được lực học của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi, ức chế hoạt động yếu tố Xa, PiCT, và Heptest có thể được dùng như là những xét nghiệm không bị ảnh hưởng bởi warfarin. Vào ngày thứ tư sau ngày cuối cùng dùng warfarin, tất cả xét nghiệm (bao gồm PT, aPTT, ức chế hoạt động yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh tác dụng của rivaroxaban.

Nếu muốn thử nghiệm tác dụng được lực học của warfarin trong giai đoạn chuyển đổi, đo INR có thể được dùng tại Ctrough của rivaroxaban (24 giờ sau liều rivaroxaban trước đó) do xét nghiệm này bị ảnh hưởng tối thiểu bởi rivaroxaban ở thời điểm hiện tại.

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

Cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời rivaroxaban với thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh rifampicin làm giảm khoảng 50% AUC trung bình rivaroxaban, giảm song song tác dụng được lực học. Dùng đồng thời rivaroxaban với các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4 khác (như phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) có thể làm giảm nồng độ huyết tương của rivaroxaban. Do đó, nên tránh dùng đồng thời thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh trừ khi bệnh nhân được giám sát chặt các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

Các liệu pháp điều trị đồng thời khác

Không có tương tác được động học hay được lực học đáng kể trên lâm sàng được quan sát khi dùng đồng thời rivaroxaban với midazolam (cơ chất của CYP3A4), digoxin (cơ chất của P-gp), atorvastatin (cơ chất của CYP3A4 và P-gp) hay omeprazole (ức chế bơm proton). Rivaroxaban không gây ức chế hay cảm ứng đồng phân CYP nào như CYP3A4.

Không có tương tác liên quan đến lâm sàng với thức ăn

Thông số xét nghiệm

Thông số đông máu (như PT, aPTT, Hep Test) bị ảnh hưởng như mong đợi bởi hoạt động của rivaroxaban.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt dữ liệu an toàn

An toàn của rivaroxaban đã được đánh giá trên 13 nghiên cứu phase III (xem bảng 1)

Trên tổng 69608 bệnh nhân trưởng thành trong 19 nghiên cứu phase II và 488 bệnh nhân trong 2 nghiên cứu phase II và 2 nghiên cứu phase III đối với rivaroxaban.

Bảng 1: Số bệnh nhân trong nghiên cứu, liều tối đa hàng ngày và thời gian điều trị tối đa trên người lớn và trẻ em trong phase III

Chỉ định	Số lượng bệnh nhân*	Liều tối đa hàng ngày	Thời gian điều trị tối đa
Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở người lớn trải qua phẫu thuật khớp háng hoặc khớp gối	6097	10mg	39 ngày
Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân nội khoa	3997	10mg	39 ngày
Điều trị DVT, PE và	6790	Ngày 1-21: 30mg	21 tháng

ngăn ngừa tái phát		Ngày 22 trở đi: 20mg Sau ít nhất 6 tháng: 10 mg hoặc 20 mg	
Điều trị VTE và phòng ngừa VTE tái phát ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị chống đông	329	Liều điều chỉnh theo cân nặng để đạt được nồng độ như đối với người lớn điều trị cho DVT bằng 20 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày	12 tháng
Phòng đột quỵ và thuyên tắc hệ thống trên bệnh nhân rung nhĩ không do van tim	7750	20mg	41 tháng
Phòng ngừa biến cố xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau ACS	10225	5mg hoặc 10mg tương ứng, dùng đồng thời với ASA hoặc ASA cùng với clopidogrel hoặc ticlopidine	31 tháng
Phòng ngừa biến cố xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau CAD/PAD	18244	5mg đồng thời với ASA hoặc 10mg một mình	47 tháng
	3256**	5 mg đồng thời với ASA	42 tháng

*Bệnh nhân dùng ít nhất một liều rivaroxaban

** Từ nghiên cứu VOYAGER PAD

Các phản ứng phụ phổ biến nhất được báo cáo trên bệnh nhân dùng rivaroxaban là chảy máu (Bảng 2). Báo cáo chảy máu phổ biến nhất là chảy máu cam(4,5%) và xuất huyết đường tiêu hóa (3,8%).

Bảng 2: Tỷ lệ chảy máu* và thiếu máu trên bệnh nhân phơi nhiễm rivaroxaban trong nghiên cứu phase III đã hoàn thiện trên người lớn và trẻ em

Chỉ định	Bất kì chảy máu nào	Thiếu máu
Phòng ngừa thuyên tắc tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân trưởng thành trải qua phẫu thuật khớp háng và khớp gối	6,8% bệnh nhân	5,9% bệnh nhân
Phòng ngừa thuyên tắc tĩnh mạch ở bệnh nhân nội khoa	12,6% bệnh nhân	2,1% bệnh nhân
Điều trị DVT, PE và phòng tái phát	23% bệnh nhân	1,6% bệnh nhân
Điều trị VTE và phòng ngừa VTE tái phát ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị chống đông	39,5% bệnh nhân	4,6% bệnh nhân
Phòng đột quỵ và thuyên tắc hệ thống trên bệnh nhân rung nhĩ không do hở van tim	28 trên 100 bệnh nhân	2,5 trên 100 bệnh nhân
Ngăn ngừa xơ vữa động mạch trên bệnh nhân sau ACS	22 trên 100 bệnh nhân	1,4 trên 100 bệnh nhân
Phòng ngừa xơ vữa động mạch trên bệnh nhân CAD/PAD	6,7 trên 100 bệnh nhân	0,15 trên 100 bệnh nhân**
	8,38 trên 100 bệnh nhân #	0,74 trên 100 bệnh nhân ***#

*Trên tất cả nghiên cứu rivaroxan, tất cả biểu hiện chảy máu được thu thập, báo cáo và xem xét

**Nghiên cứu COMPASS, tỉ lệ thiếu máu nhỏ do cách tiếp cận chọn lọc đối với phản ứng phụ đã được áp dụng.

*** Tiếp cận chọn lọc để thu thập tác dụng phụ

Từ nghiên cứu VOYAGER PAD

Bảng liệt kê các tác dụng phụ

Tần suất các phản ứng phụ được báo cáo với rivaroxaban được tổng hợp trong bảng 3 dưới đây dưới dạng phân loại hệ cơ quan và tần suất.

Tần suất được định nghĩa: Rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), Ít gặp ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$), rất hiếm gặp ($< 1/10,000$), không biết (không thể ước lượng dựa vào dữ liệu hiện có)

Bảng 3: Các phản ứng phụ được báo cáo trên bệnh nhân người lớn trong nghiên cứu phase III hoặc sau khi lưu hành* và trên 2 nghiên cứu phase II trên trẻ em.

Phổ biến	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm	Không biết
<i>Rối loạn hệ máu và bạch huyết</i>				
Thiếu máu (bao gồm cào chỉ số xét nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu (bao gồm số lượng tiểu cầu tăng) ^A , giảm tiểu cầu			
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>				
	Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù và phù dị ứng		Phản ứng phản vệ bao gồm shock phản vệ	
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>				
Chóng mặt, đau đầu	Xuất huyết não và nội sọ, ngất			
<i>Rối loạn thị giác</i>				
Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)				
<i>Rối loạn tim mạch</i>				
	Nhịp tim nhanh			
<i>Rối loạn mạch máu</i>				
Hạ huyết áp, tụt máu				
<i>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>				
Chảy máu cam, ho ra máu			Tăng bạch cầu ái toan, viêm phổi	
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>				
Chảy máu ruột, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau dạ dày và bụng, buồn nôn, táo bón ^A , tiêu chảy, nôn ^A	Khô miệng			
<i>Rối loạn gan mật</i>				
Tăng men gan	Suy gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase alkaline máu ^A , tăng GGT ^A	Vàng da, tăng bilirubin liên hợp (cùng hoặc không cùng tăng ALT), ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan)		

Rối loạn da và mô dưới da				
Ngứa (bao gồm các trường hợp ngứa toàn thân hiếm gặp), phát ban, vết bầm máu, xuất huyết da và mô dưới da	Mề đay		Hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng DRESS	
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết				
Đau ^A	Tràn máu khớp	Xuất huyết cơ		Hội chứng khoang thứ phát do chảy máu
Rối loạn thận và nước tiểu				
Xuất huyết đường tiết niệu (bao gồm tiểu máu và rong kinh ^B), suy thận (bao gồm tăng creatinine máu, tăng ure máu) ^A				Suy thận cấp hoặc thứ phát do chảy máu gây giảm tưới máu
Rối loạn chung và vị trí dùng thuốc				
Sốt ^A , phù ngoại biên, giảm năng lượng và sức khỏe chung (như mệt mỏi và suy nhược)	Cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu)	Phù cục bộ ^A		
Xét nghiệm				
	Tăng LDH ^A , tăng lipase ^A , tăng amylase ^A			
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng				
Xuất huyết sau phẫu thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật, xuất huyết vết thương), nhiễm trùng, bài tiết vết thương ^A		Phình mạch vành giả ^C		
A: quan sát trên phòng VTE ở bệnh nhân người lớn trải qua phẫu thuật khớp hang và khớp gối B: quan sát khi điều trị DVT, PE và ngăn ngừa tái phát thường phổ biến trên phụ nữ < 55 tuổi C: Ít gặp trong phòng xơ vữa động mạch trên bệnh nhân sau ACS (sau can thiệp mạch vành qua da) *Một cách tiếp cận chọn lọc được chỉ định trước để nghiên cứu tác dụng phụ. Do tỉ lệ phản ứng phụ không tăng và không có phản ứng phụ mới được xác định, nghiên cứu COMPASS không được đưa vào để tính tần số trong bảng này				

Mô tả tác dụng phụ chọn lọc

Do tác dụng được lý, việc sử dụng rivaroxaban có thể liên quan đến nguy cơ tăng chảy máu hoặc chảy máu từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng, mức độ nghiêm trọng (bao gồm cả tử vong) sẽ khác nhau tùy vào vị trí và mức độ hay mức độ chảy máu và/hoặc thiếu máu. Trong nghiên cứu lâm sàng chảy máu niêm mạc (như chảy máu cam, nước, đường tiêu hóa, tiết niệu bao gồm âm đạo bất thường hay tăng chảy máu kinh nguyệt) và thiếu máu thường gặp hơn khi điều trị bằng rivaroxaban dài hạn so với điều trị VKA. Do đó, ngoài việc giám sát lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm lâm sàng để phát hiện chảy máu và mức chảy máu có thể xác

định chảy máu và lượng chảy máu. Nguy cơ chảy máu có thể tăng ở nhóm bệnh nhân nhất định như bệnh nhân tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát và/hoặc dùng đồng thời với thuốc có ảnh hưởng đến cầm máu. Chảy máu kinh nguyệt có thể tăng và/hoặc kéo dài. Biểu chứng xuất huyết có thể biểu hiện là yếu, xanh xao, chóng mặt, đau đầu và sưng không rõ nguyên nhân và shock không rõ nguyên nhân. Trong một số trường hợp do hậu quả của thiếu máu, triệu chứng thiếu máu cơ tim như đau ngực hay đau thắt ngực đã được quan sát.

Các biểu chứng thứ phát đã biết gây chảy máu nghiêm trọng như hội chứng khoang và suy thận do giảm tưới máu đã được báo cáo với rivaroxaban. Do đó, khả năng xuất huyết nên được cân nhắc trong đánh giá tình trạng của bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trường hợp hiếm quá liều lên đến 1960 mg đã được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận đối với các biểu chứng chảy máu hoặc các phản ứng bất lợi khác. Do hấp thu hạn chế, hiệu ứng trần với không tăng thêm nồng độ trong huyết tương được dự kiến ở liều 50 mg rivaroxaban hoặc lớn hơn.

Hiện có một chất hóa giải cụ thể (andexanet alfa) đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban.

Sử dụng than hoạt tính để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban có thể được cân nhắc.

Kiểm soát chảy máu

Nếu một biểu chứng chảy máu phát sinh ở bệnh nhân dùng rivaroxaban, liều kế tiếp nên được chậm lại hoặc ngưng dùng. Thời gian bán thải rivaroxaban là khoảng 5 đến 13 giờ. Giám sát theo từng bệnh nhân dựa theo mức độ và vị trí chảy máu. Điều trị triệu chứng có thể là cần thiết, như nén cơ học (như chảy máu cam nặng), phẫu thuật cầm máu với qui trình kiểm soát chảy máu, thay thế chất lỏng hoặc hỗ trợ huyết động, sản phẩm máu (như hồng cầu đóng gói hay huyết tương đông lạnh, dựa vào thiếu máu và rối loạn đông máu) hay tiểu cầu.

Nếu chảy máu không thể kiểm soát bằng các biện pháp trên, một tác nhân trợ đông đảo ngược cụ thể có thể được cân nhắc, như phức hợp prothrombin tập trung (PCC), Phức hợp prothrombin tập trung dạng hoạt động (APCC) hay yếu tố tái tổ hợp VIIa (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện có giới hạn kinh nghiệm lâm sàng sử dụng những sản phẩm này trên người dùng rivaroxaban. Khuyến cáo cũng dựa trên dữ liệu cận lâm sàng giới hạn. Tái định lượng yếu tố tái tổ hợp VIIa nên được cân nhắc và thay đổi tùy theo sự cải thiện của chảy máu. Dựa vào dữ liệu hiện có, tư vấn của chuyên gia đông máu nên được cân nhắc trong các trường hợp chảy máu nặng.

Protamine sulfate và vitamin K không ảnh hưởng đến hoạt động chống đông của rivaroxaban. Có kinh nghiệm hạn chế với acid tranexamic và không có kinh nghiệm với acid aminocaproic và aprotinin trên bệnh nhân dùng rivaroxaban. Không có cơ sở khoa học về lợi ích hay kinh nghiệm sử dụng cầm máu tạo sợi xơ dính trên bệnh nhân dùng rivaroxaban. Do gắn mạnh với protein huyết tương, rivaroxaban không thể thẩm tách.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc chống huyết khối, ức chế trực tiếp yếu tố Xa, mã ATC: B01AF01

Cơ chế tác dụng

Rivaroxaban là chất ức chế trực tiếp và chọn lọc cao yếu tố Xa có tính sinh khả dụng theo đường uống. Sự ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn con đường nội sinh và ngoại sinh giữ vai trò trung tâm trong dòng thác đông máu, ức chế cả sự hình thành thrombin và sự phát triển của thrombin. Rivaroxaban không ức chế thrombin (yếu tố kích hoạt II) và không có tác dụng trên tiểu cầu đã được chứng minh.

Tác dụng dược lực học

Ức chế phụ thuộc liều hoạt động của yếu tố Xa được quan sát trên người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng lệ thuộc theo liều rivaroxaban sử dụng có tương quan chặt chẽ với các nồng độ huyết tương (giá trị r bằng 0.98) nếu dùng Neoplastin để thử. Các thuốc thử khác có thể cho các kết quả khác nhau. Kết quả cho PT được tính theo giây, bởi vì chỉ số INR (tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế) chỉ được định chuẩn và có giá trị đối với coumarin và không thể sử dụng cho bất cứ thuốc chống đông khác. Ở những bệnh nhân trải qua đại phẫu chỉnh hình, tỉ lệ 5/95 đối với PT (Neoplastin) 2-4 giờ sau khi uống thuốc (tức là thời gian đạt tác dụng tối đa) trong giới hạn từ 13 tới 25 giây.

Thời gian hoạt hóa một phần thromboplastin (aPTT) và HepTest cũng bị kéo dài phụ thuộc vào liều dùng, tuy nhiên không khuyến cáo sử dụng các chỉ số này để đánh giá tác dụng dược lực của rivaroxaban. Hoạt tính đối kháng yếu tố Xa cũng bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban, tuy nhiên hiện chưa có chuẩn để đánh giá.

Không cần thiết phải theo dõi các tham số đông máu trong quá trình điều trị với rivaroxaban.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Rivaroxaban hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh Cmax sau 2-4 giờ uống thuốc.

Hấp thu hầu như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống cao (80-100%) cho liều 2,5 mg và 10mg, bất kể điều kiện nhịn đói/hay đã ăn. Thức ăn không ảnh hưởng đến AUC hay Cmax của rivaroxaban ở liều 2,5mg và 10mg. Rivaroxaban 2,5mg và 10mg có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Dược động học rivaroxaban là tuyến tính lên đến khoảng 15mg mỗi ngày một lần. Ở liều cao hơn, rivaroxaban hiển thị hấp thu giới hạn hòa tan với giảm tốc độ hấp thu khi tăng liều. Điều này rõ hơn ở trạng thái nhịn ăn so với đã ăn. Sự thay đổi dược động học rivaroxaban là vừa phải với độ biến thiên giữa các cá nhân (CV%) giới hạn từ 30% đến 40%, ngoài ngày phẫu thuật và ngày hôm sau, sự biến thiên là cao (70%).

Hấp thu rivaroxaban phụ thuộc vào vị trí giải phóng của nó trong đường tiêu hóa. Giảm 29% và 56% trong AUC và Cmax so với viên nén đã được báo cáo khi dùng dạng cốt được giải phóng trong ruột non gần nhất. Nồng độ giảm hơn khi rivaroxaban được giải phóng ở ruột non xa hoặc đại tràng. Do đó, tránh dùng rivaroxaban xa dạ dày gây giảm hấp thu và nồng độ rivaroxaban.

Sinh khả dụng (AUC và Cmax) được so sánh cho rivaroxaban 20mg đường uống dưới dạng viên nghiền trộn với táo xay nhuyễn, hoặc hỗn dịch trong nước và dùng qua ống thông dạ dày sau bữa ăn long, so với nuốt cả viên. Dựa vào hồ sơ dược động học theo tỉ lệ liều, kết quả sinh khả dụng trong nghiên cứu là có thể áp dụng cho liều thấp hơn.

Phân bố

Gắn kết với protein huyết tương cao khoảng 92% đến 95% với albumin huyết thanh là chủ yếu. Thể tích phân bố vừa phải với giá trị Vss khoảng 50L.

Chuyển hóa và thải trừ

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

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

Rivaroxaban dạng không bị chuyển hóa là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người không có chất chuyển hóa tuần hoàn chủ yếu hoặc có hoạt tính nào. Với độ thanh thải cơ thể không 10l/giờ, có thể xếp rivaroxaban vào nhóm các thuốc thanh thải chậm. Sự thải trừ của rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán hủy từ 5 đến 9 giờ ở người trẻ tuổi và từ 11 đến 13 giờ ở người cao tuổi.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính

Không có sự khác nhau về dược động học và dược lực học giữa nam và nữ.

Người già

Bệnh nhân lớn tuổi chuyển hóa cao hơn bệnh nhân trẻ tuổi, với giá trị AUC trung bình cao hơn khoảng 1,5 lần, chủ yếu do giảm tổng số và thanh thải ở thận. Không cần điều chỉnh liều.

Khác nhau về cân nặng

Trọng lượng cơ thể (<50 kg hoặc >120 kg) có ảnh hưởng nhỏ lên nồng độ rivaroxaban huyết tương (ít hơn 25%). Không cần chỉnh liều.

Khác biệt về sắc tộc

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

Suy gan



Bệnh nhân xơ gan với suy gan nhẹ (phân loại Child Pugh A) chỉ biểu hiện sự thay đổi nhỏ được động học của rivaroxaban (tăng 1,2 lần trong AUC trung bình), gần như tương đương với nhóm đối chứng khỏe mạnh. Bệnh nhân xơ gan với suy gan nặng (phân loại Child Pugh B), AUC trung bình tăng đáng kể lên 2,3 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh. AUC dạng không liên kết tăng 2,6 lần. Những bệnh nhân này cũng giảm thải trừ qua thận, tương tự như bệnh nhân suy thận vừa. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Sự ức chế hoạt động yếu tố Xa tăng lên 2,6 lần ở bệnh nhân suy gan trung bình so với người tình nguyện khỏe mạnh. PT kéo dài cũng như tăng 2,1 lần. Bệnh nhân suy gan trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban dẫn đến mối quan hệ PK/PD dốc hơn giữa nồng độ và PT.

Chống chỉ định dùng rivaroxaban trên bệnh nhân suy gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu, bao gồm bệnh xơ gan với Child Pugh B và C.

Suy thận

Có sự gia tăng nồng độ rivaroxaban tương quan với giảm chức năng thận, được đánh giá qua thanh thải creatinine. Những bệnh nhân suy thận nhẹ (thanh thải creatinine 50-80 ml/phút), trung bình (thanh thải creatinine 30-49 ml/phút), và nặng (thanh thải creatinine 15-29 ml/phút), nồng độ huyết tương AUC tăng 1,4; 1,5 và 1,6 lần tương ứng. Tăng tương ứng tác dụng dược lực học rõ rệt hơn. Những người suy thận nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế chung hoạt động yếu tố Xa được tăng lên theo hệ số 1,5; 1,9 và 2,0 so với những người tình nguyện khỏe mạnh, kéo dài PT tương tự tăng theo hệ số 1,3; 2,2 và 2,4 tương ứng. Không có dữ liệu ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 15ml/phút.

Do liên kết protein huyết tương cao, rivaroxaban không thể thẩm tách được.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vi x 10 viên, Alu-Alu

Hộp 3 vi x 10 viên, Alu-Alu

Hộp 10 vi x 10 viên, Alu-Alu

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Giữ thuốc dưới 30°C.

HẠN DÙNG:

2 năm kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg), hạn dùng (Exp.): xin xem trên nhãn bao bì.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: EP

Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

TORRENT PHARMACEUTICALS LTD

Indrad – 382721, Tal: Kadi, City: Indrad, Dist: Mehsana, Ấn Độ.

Ngày xem lại tờ hướng dẫn sử dụng: 29/07/2024

