



R. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

RIVAMAX 20

Rivaroxaban 20 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

- Thành phần dược chất: Rivaroxaban 20,00 mg.
- Thành phần tá dược: Lactose khan, Microcrystalline cellulose M102, Natri lauryl sulfat, Natri croscarmellose, Magnesi Stearat, Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) 606, Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) 615, Titan dioxyd, Talc, Polyethylen glycol (PEG) 6000, Red iron oxyd, Yellow iron oxyd.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

3. Chỉ định:

RIVAMAX 20 được chỉ định để:

- Ngăn ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở người lớn bị rung nhĩ không do bệnh lý van tim có một hay nhiều yếu tố nguy cơ, như là suy tim sung huyết, tăng huyết áp, bệnh nhân ≥ 75 tuổi, đái tháo đường, đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua trước đó.
- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE), và ngăn ngừa tái phát DVT và PE ở người lớn.

4. Liều lượng và cách dùng:

Liều dùng

Ngăn ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống:

Liều dùng khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ ngày, và đây cũng là mức liều dùng tối đa được khuyến cáo. Việc điều trị với rivaroxaban nên được tiếp tục trong thời gian dài với điều kiện lợi ích về dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân là vượt trội so với nguy cơ chảy máu. Nếu bệnh nhân quên uống một liều rivaroxaban thì nên dùng ngay khi nhớ ra và tiếp tục dùng thuốc vào những ngày tiếp theo với liều 1 lần/ ngày như đã khuyến cáo. Không dùng liều gấp đôi trong cùng 1 ngày để bù lại liều đã quên.

Điều trị DVT, PE và ngăn ngừa tái phát DVT và PE:

Liều khuyến cáo khi bắt đầu điều trị DVT và PE cấp tính là 15 mg x 2 lần/ ngày trong 3 tuần đầu, sau đó là 20 mg x 1 lần/ ngày để tiếp tục việc điều trị và ngăn ngừa tái phát DVT và PE. Thời gian điều trị ngắn (ít nhất là 3 tháng) nên được xem xét ở những bệnh nhân bị DVT hoặc PE bởi các yếu tố nguy cơ nhất thời (ví dụ: chấn thương hay phẫu thuật quan trọng gần đây). Thời gian điều trị dài nên được xem xét ở bệnh nhân bị DVT hoặc PE không liên quan tới các yếu tố nguy cơ nhất thời, bệnh nhân bị DVT hoặc PE không có yếu tố khởi phát, hoặc có tiền sử tái phát DVT hoặc PE. Nếu được chỉ định dự phòng kéo dài tái phát DVT và PE (Sau khi hoàn thành liệu pháp điều trị DVT và PE kéo dài ít nhất 6 tháng), thì liều dùng được khuyến cáo là 10 mg x 1 lần/ ngày. Những bệnh nhân có nguy cơ tái phát DVT hoặc PE cao, như là những bệnh nhân mắc các bệnh đi kèm phức tạp hoặc là những bệnh nhân bị tái phát DVT hoặc PE trong thời gian dự phòng kéo dài với rivaroxaban liều 10 mg x 1 lần/ ngày, thì nên xem xét dùng liều 20 mg rivaroxaban x 1 lần/ ngày. Thời gian điều trị và việc lựa chọn liều dùng nên được đánh giá cẩn thận về lợi ích điều trị so với nguy cơ chảy máu tùy từng cá nhân:

	Thời gian điều trị	Liều dùng	Tổng liều dùng hàng ngày
Điều trị và ngăn ngừa tái phát DVT và PE	Ngày 1-21	15 x 2 lần/ ngày	30 mg
	Từ ngày 22 trở đi	20 mg x 1 lần/ ngày	20 mg
Ngăn ngừa tái phát DVT và PE	Sau khi hoàn thành liệu pháp điều trị DVT và PE kéo dài ít	10 mg x 1 lần/ ngày hoặc 20 mg x 1 lần/	10 mg hoặc 20 mg

	nhất 6 tháng	ngày	
--	--------------	------	--

Nếu bệnh nhân quên uống một liều 15 mg trong chế độ liều 2 lần/ ngày (ngày 1-21), nên uống rivaroxaban ngay lập tức để đảm bảo đủ 30 mg rivaroxaban mỗi ngày. Trong trường hợp này có thể uống hai viên rivaroxaban 15 mg cùng một lúc. Bệnh nhân nên tiếp tục với liều 15 mg x 2 lần/ ngày như đã khuyến cáo cho những ngày sau.

Nếu bệnh nhân quên uống thuốc trong chế độ liều 1 lần/ ngày (từ ngày 22 trở về sau), nên uống rivaroxaban ngay lập tức và tiếp tục trong những ngày sau với liều 1 lần/ ngày như đã khuyến cáo. Không nên gấp đôi liều trong cùng một ngày để bù liều đã quên.

Chuyển từ chất đối kháng vitamin K (VKA) sang rivaroxaban

Đối với bệnh nhân điều trị phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, nên ngừng việc điều trị với VKA và bắt đầu liệu pháp điều trị với rivaroxaban khi chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) $\leq 3,0$.

Đối với bệnh nhân điều trị DVT, PE và ngăn ngừa tái phát, nên ngừng việc điều trị với VKA và bắt đầu liệu pháp điều trị với rivaroxaban khi chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) $\leq 2,5$.

Khi chuyển bệnh nhân từ thuốc VKA sang dùng rivaroxaban, các chỉ số INR sẽ tăng giả sau khi uống rivaroxaban. Chỉ số INR không có giá trị đo lường hoạt tính chống đông của rivaroxaban và như vậy không nên sử dụng.

Chuyển từ rivaroxaban sang chất đối kháng vitamin K (VKA)

Tác dụng chống đông máu có thể không đủ khi chuyển từ rivaroxaban sang VKA. Cần phải đảm bảo tác dụng chống đông liên tục đầy đủ trong bất kỳ chuyển đổi sang thuốc chống đông máu thay thế nào. Cần lưu ý rằng rivaroxaban có thể đóng góp vào việc làm tăng INR. Những bệnh nhân chuyển từ rivaroxaban sang VKA, nên dùng đồng thời VKA cho đến khi INR $\geq 2,0$. Trong 2 ngày đầu của thời gian chuyển đổi, nên sử dụng liều VKA chuẩn sau khi đã chỉnh liều VKA dựa trên xét nghiệm INR. Ở bệnh nhân đang dùng cả rivaroxaban và VKA, không nên xét nghiệm INR trước 24 giờ (sau liều dùng rivaroxaban trước đó nhưng trước liều dùng rivaroxaban tiếp theo). Khi ngừng rivaroxaban, có thể tiến hành xét nghiệm INR với mức độ đáng tin cậy ít nhất là 24 giờ sau khi dùng liều cuối cùng.

Chuyển từ thuốc chống đông máu dạng tiêm sang rivaroxaban

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

Chuyển từ rivaroxaban sang thuốc chống đông máu dạng tiêm

Dùng liều đầu tiên của thuốc chống đông máu dạng uống trong thời gian dùng liều tiếp theo của rivaroxaban.

Các đối tượng đặc biệt

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

Ở bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin từ 30-49 ml/ phút) hoặc suy thận nặng (độ thanh thải creatinin từ 15-29 ml/ phút) sẽ áp dụng các khuyến cáo về liều dùng sau đây:

- Để ngăn ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim, liều dùng được khuyến cáo là 15 mg x 1 lần/ ngày.
- Để điều trị DVT, PE hoặc ngăn ngừa tái phát DVT và PE: Bệnh nhân nên được điều trị với mức liều 15 mg x 2 lần/ ngày trong 3 tuần đầu tiên. Sau đó, nếu liều dùng được khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ ngày, nên giảm liều từ 20 mg x 1 lần/ ngày xuống còn 15 mg x 1 lần/ ngày nếu bệnh nhân được đánh giá có nguy cơ chảy máu cao hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Khuyến cáo về việc sử dụng liều dùng 15 mg được dựa trên mô hình PK và chưa được nghiên cứu trên lâm sàng.

Nếu liều dùng được khuyến cáo là 10 mg x 1 lần/ ngày thì không cần phải điều chỉnh liều.

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

Suy gan: Chống chỉ định rivaroxaban ở bệnh nhân bị bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu hoặc nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng bao gồm các bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C.

Người già: Không cần điều chỉnh liều dùng ở người già.

Trọng lượng cơ thể: Không cần điều chỉnh liều dùng.

Giới tính: Không cần điều chỉnh liều dùng.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở trẻ em từ 0-18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu trên nhóm bệnh nhân này, nên không sử dụng rivaroxaban cho trẻ dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân cần được chuyển nhịp: Rivaroxaban có thể được bắt đầu hoặc tiếp tục ở bệnh nhân cần được chuyển nhịp. Đối với bệnh nhân chuyển nhịp dựa vào siêu âm qua thực quản mà trước đây không được điều trị với thuốc chống đông máu, nên được bắt đầu với rivaroxaban ít nhất 4 giờ trước khi chuyển nhịp để đảm bảo hiệu quả chống đông máu đầy đủ. Nên tìm hiểu xem bệnh nhân có sử dụng rivaroxaban như trong đơn thuốc trước khi chuyển nhịp hay không cho tất cả các bệnh nhân. Việc quyết định khởi đầu và liệu trình điều trị nên được dựa vào các hướng dẫn điều trị thuốc chống đông máu ở bệnh nhân chuyển nhịp.

Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim đang thực hiện can thiệp mạch vành qua da (PCI) và đặt stent: Hạn chế kinh nghiệm về việc giảm liều 15 mg rivaroxaban x 1 lần/ ngày (hoặc 10 mg rivaroxaban x 1 lần/ ngày cho bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/ phút) bên cạnh việc sử dụng chất ức chế P2Y12 trong thời gian tối đa là 12 tháng ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim cần dùng thuốc chống đông máu đường uống và thực hiện PCI kèm theo đặt stent.

Lưu ý: Những chỉ định có mức liều dùng khác 20 mg/ lần, nên lựa chọn dạng bào chế thích hợp khác.

Cách dùng

Thuốc được dùng đường uống, và phải dùng kèm với thức ăn.

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt thuốc nguyên viên, thì có thể nghiền nát thuốc và trộn vào nước hoặc táo xay nhuyễn ngay trước khi uống. Nên dùng thêm đồ ăn ngay sau khi uống viên RIVAMX 20 được nghiền nát.

Thuốc đã được nghiền nát cũng có thể được uống qua ống thông dạ dày sau khi xác định ống thông đã được đặt vào dạ dày. Nên dùng thuốc đã được nghiền nát cùng với một ít nước và sau đó tráng sạch lượng thuốc còn dính trên ống thông bằng nước. Nên dùng thêm đồ ăn ngay sau khi uống viên RIVAMX 20 được nghiền nát.

5. Chống chỉ định:

Không dùng RIVAMAX 20 cho bệnh nhân:

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Đang chảy máu có liên quan tới lâm sàng.
- Tồn thương hoặc bệnh lý được xem là có nguy cơ chảy máu nghiêm trọng, bao gồm: đang hoặc gần đây bị loét đường tiêu hóa, sự xuất hiện của các khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, gần đây bị chấn thương não hoặc cột sống, phẫu thuật mắt hoặc cột sống, não, xuất huyết nội sọ, được chuẩn đoán hoặc nghi ngờ giãn tĩnh mạch thực quản, các dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch máu, các bất thường nghiêm trọng về mạch máu nội sọ hoặc trong cột sống.
- Điều trị đồng thời với bất kỳ loại thuốc chống đông máu nào khác, ví dụ: heparin chưa phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v.), các dẫn xuất heparin (fondaparinux, v.v.), các thuốc chống đông đường uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, v.v.) ngoại trừ các trường hợp đặc biệt trong liệu trình chuyển đổi thuốc chống đông máu hoặc khi UFH được dùng với liều cần thiết để duy trì catheter tĩnh mạch trung tâm hoặc động mạch mở.
- Bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu hoặc nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng bao gồm các bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C.
- Phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú.

6. Cảnh báo và thận trọng:

Giám sát lâm sàng cùng với thực hành chống đông máu nên được thực hiện trong suốt thời gian điều trị.

Nguy cơ xuất huyết: Giống với các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng rivaroxaban phải được theo dõi cẩn thận khi có dấu hiệu chảy máu. Nên thận trọng khi dùng trong những bệnh lý làm tăng nguy cơ xuất huyết. Nên ngừng sử dụng rivaroxaban nếu bị xuất huyết nặng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng về chảy máu niêm mạc (ví dụ: chảy máu cam, nước, đường tiêu hóa, tiết niệu bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc rong kinh) và thiếu máu được gặp thường xuyên hơn trong thời gian điều trị dài ngày với rivaroxaban trong liệu pháp chống tiêu cầu đơn hoặc kép. Do đó, ngoài việc giám sát lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm hemoglobin/ hematocrit cận lâm sàng có thể có giá trị giúp phát hiện chảy máu kín và định lượng sự liên quan lâm sàng của chảy máu quá mức.

Một số nhóm bệnh nhân, chi tiết dưới đây, có nguy cơ chảy máu cao. 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 cứ trường hợp tụt giảm hemoglobin hoặc huyết áp không giải thích được cần phải tìm ra vị trí chảy máu.

Mặc dù điều trị với rivaroxaban không cần phải theo dõi thường xuyên sự tiếp xúc với thuốc, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo lường với xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa được chuẩn định có thể có ích lợi trong những trường hợp ngoại lệ mà sự am hiểu về sự tiếp xúc với rivaroxaban có thể giúp đưa ra các quyết định lâm sàng, ví dụ: quá liều và phẫu thuật cấp cứu.

Suy thận: Những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin (CrCl) < 30 ml/phút) có thể có nồng độ rivaroxaban tăng đáng kể (gấp 1,6 lần trung bình), điều này có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Cần thận trọng khi dùng rivaroxaban ở bệnh nhân có CrCl 15 - 29 ml/phút. Không sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân có CrCl < 15 ml/phút.

Những bệnh nhân suy thận đồng thời có sử dụng các thuốc làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương thì cần thận trọng khi sử dụng rivaroxaban.

Tương tác với các thuốc khác: Không sử dụng rivaroxaban cho các bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống nấm nhóm azol tác dụng toàn thân như là ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol hoặc thuốc ức chế protease HIV (ví dụ: ritonavir). Các hoạt chất này đều là chất ức chế CYP3A4 và P-gp mạnh. Vì vậy có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (trung bình cao gấp khoảng 2,6 lần) tới mức có thể gây tăng nguy cơ chảy máu trên lâm sàng.

Cần thận trọng trên những bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc ảnh hưởng sự cầm máu như là thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), acid acetylsalicylic (ASA) và thuốc chống ngưng tập tiêu cầu hoặc thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRIs) và ức chế tái hấp thu chọn lọc norepinephrin (SNRIs). Đối với những bệnh nhân có nguy cơ bị loét đường tiêu hóa, có thể cân nhắc điều trị dự phòng thích hợp.

Các yếu tố nguy cơ xuất huyết khác: Giống với các thuốc chống huyết khối khác, không nên sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân có tăng nguy cơ chảy máu như:

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

Bệnh nhân có van giả: Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban trên bệnh nhân có van tim giả chưa được thiết lập, do đó, không có dữ liệu hỗ trợ cho việc sử dụng rivaroxaban cung cấp đủ tác dụng chống đông máu trên nhóm đối tượng này. Không nên sử dụng rivaroxaban để điều trị cho nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim đang thực hiện can thiệp mạch vành qua da (PCI) và đặt stent: Dữ liệu lâm sàng có sẵn từ một nghiên cứu can thiệp với mục tiêu chính là đánh giá độ an toàn ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim, đang thực hiện PCI với đặt stent. Dữ liệu về hiệu quả trong nhóm bệnh nhân này bị hạn chế. Không có dữ liệu có sẵn cho bệnh nhân này, có tiền sử đột quỵ/ cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA).

Bệnh nhân PE có huyết động không ổn định hoặc những bệnh nhân cần làm tan huyết khối hay thủ thuật lấy bỏ vật nghẽn mạch phổi: Rivaroxaban không được khuyến cáo điều trị thay thế cho heparin không phân đoạn ở những bệnh nhân thuyên tắc phổi có huyết động không ổn định hoặc có thể cần phải làm tan huyết khối hoặc thủ thuật lấy bỏ vật nghẽn mạch phổi do độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được chứng minh trong các tình huống lâm sàng này.

Chọc hoặc gây mê tủy sống/ ngoài màng cứng:

Khi gây mê thần kinh (gây mê tủy sống/ ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống/ ngoài màng cứng được thực hiện, những bệnh nhân được điều trị với thuốc chống huyết khối để phòng ngừa các biến chứng huyết khối có nguy cơ phát triển khối máu tụ ngoài màng cứng hoặc cột sống có thể dẫn đến tê liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ của các biến cố này có thể tăng lên khi sử dụng ống thông ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến sự cầm máu. Nguy cơ này cũng có thể tăng lên do chọc dò tủy sống hoặc ngoài màng cứng lặp đi lặp lại hoặc bị tổn thương. Phải thường xuyên theo dõi bệnh nhân các dấu hiệu và triệu chứng suy yếu 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, thì cần phải chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp trực tiếp thần kinh, bác sĩ nên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu hoặc ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu để phòng ngừa huyết khối. Không có kinh nghiệm lâm sàng khi sử dụng rivaroxaban 20 mg trong những trường hợp này.

Để giảm nguy cơ chảy máu liên quan đến việc sử dụng đồng thời rivaroxaban với việc gây mê thần kinh (màng cứng/ cột sống) hoặc chọc dò tủy sống, nên xem xét tính chất được động học của rivaroxaban. Việc đặt hoặc tháo ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò thắt lưng được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông máu của rivaroxaban ở mức thấp. Tuy nhiên, thời gian chính xác để tác dụng chống đông máu đủ thấp ở mỗi bệnh nhân chưa biết rõ.

Để rút ống thông ngoài màng cứng và dựa trên các đặc điểm PK chung thì ít nhất là gấp 2 lần thời gian bán thải của thuốc, ví dụ: ít nhất là 18 giờ ở người trẻ và 26 giờ ở người già sau lần uống rivaroxaban cuối cùng. Liều dùng tiếp theo của rivaroxaban được dùng sớm nhất là 6 giờ sau khi rút ống thông.

Nếu có sang thương do chọc dò, rivaroxaban nên được uống chậm lại 24 giờ.

Liều dùng khuyến cáo trước và sau phẫu thuật và các thủ thuật can thiệp: Nếu cần phải có phẫu thuật hoặc thủ thuật can thiệp, cần ngừng rivaroxaban 20 mg trước can thiệp ít nhất 24 giờ, nếu có thể và dựa trên quyết định lâm sàng của bác sĩ.

Nếu không thể trì hoãn thủ thuật, cần đánh giá nguy cơ tăng chảy máu so với mức độ khẩn cấp của can thiệp.

Sau phẫu thuật hoặc thủ thuật can thiệp, cần dùng lại rivaroxaban càng sớm càng tốt khi tình trạng lâm sàng cho phép và huyết động được ổn định.

Người già: Người già có thể tăng nguy cơ xuất huyết.

Các phản ứng trên da: Các phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử biểu bì gây độc và hội chứng DRESS, đã được báo cáo trong quá trình giám sát sau khi thuốc ra thị trường. Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất đối với các phản ứng này trong giai đoạn đầu điều trị: hầu hết các trường hợp khởi phát các phản ứng này những tuần đầu điều trị. Nên ngưng dùng rivaroxaban khi xuất hiện sớm của phát ban da nghiêm trọng (ví dụ: lan rộng, dữ dội và/ hoặc phỏng rộp) hoặc bất kỳ dấu hiệu mất cảm nào khác kết hợp với tổn thương niêm mạc.

Tá được:

Thuốc có chứa tá dược lactose. Bệnh nhân có các rối loạn di truyền hiếm gặp về việc dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactose Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose – galactose không nên sử dụng thuốc này.

Màu Red iron oxyd, Yellow iron oxyd có thể gây ra các phản ứng dị ứng.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Do tiềm ẩn độc tính trên sinh sản, nguy cơ chảy máu trong và có bằng chứng cho thấy rivaroxaban qua được hàng rào nhau thai. Chống chỉ định rivaroxaban ở phụ nữ có thai. Những phụ nữ có khả năng sinh con nên tránh có thai trong thời gian điều trị với rivaroxaban.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ cho con bú chưa được thiết lập. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy rivaroxaban được bài tiết vào trong sữa. Do đó chống chỉ định rivaroxaban trong thời gian cho con bú. Cần phải 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 ảnh hưởng rất ít tới khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Các tác dụng không mong muốn như ngất (ít gặp) và chóng mặt (thường gặp) đã được báo cáo. Bệnh nhân gặp phải các phản ứng không mong muốn này không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Thuốc 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 tăng gấp 2,6 lần/ 2,5 lần so với AUC trung bình của rivaroxaban và tăng 1,7 lần/ 1,6 lần so với C_{max} trung bình của rivaroxaban, cùng với sự tăng đáng kể các tác dụng được lực học có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, không nên sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân đang điều trị với thuốc kháng nấm azol tác dụng toàn thân như là ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol hoặc thuốc ức chế protease HIV. Các hoạt chất này đều là chất ức chế CYP3A4 và P-gp mạnh.

Các hoạt chất ức chế mạnh một trong các con đường thải trừ rivaroxaban, cả CYP3A4 và P-gp, được dự kiến làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Chẳng hạn như clarithromycin (500 mg x 2 lần/ ngày), được coi là chất ức chế CYP3A4 mạnh và chất ức chế P-gp vừa phải, làm tăng gấp 1,5 lần AUC trung bình của rivaroxaban và tăng gấp 1,4 lần C_{max} của rivaroxaban. Sự tương tác với clarithromycin có thể không liên quan đến lâm sàng ở hầu hết các bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa tiềm tàng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

Erythromycin (500 mg x 3 lần/ ngày), là chất ức chế CYP3A4 và P-gp vừa phải, làm tăng gấp 1,3 lần AUC trung bình và C_{max} của rivaroxaban. Sự tương tác với erythromycin có thể không liên quan đến lâm sàng ở hầu hết các bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa tiềm tàng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

Trên những đối tượng suy thận nhẹ, erythromycin (500mg x 3 lần/ngày) làm tăng 1,8 lần AUC trung bình của rivaroxaban và tăng 1,6 lần CR_{max} của rivaroxaban khi so sánh với đối tượng có chức năng thận bình thường. Trên những đối tượng suy thận vừa, erythromycin làm tăng 2 lần giá trị AUC trung bình và 1,6 lần C_{max} khi so sánh với đối tượng có chức năng thận bình thường. Tác dụng của erythromycin được tăng lên ở những bệnh nhân suy thận.

Fluconazol (400mg x 1 lần/ngày), được xem là chất ức chế CYP3A4 vừa phải, dẫn đến tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,4 lần và tăng C_{max} trung bình lên 1,3 lần. Sự tăng này vẫn trong giới hạn biến thiên bình thường của AUC và C_{max} và được xem là không liên quan tới lâm sàng.

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

Thuốc chống đông máu: Sau khi dùng đồng thời enoxaparin (40mg đơn liều) và rivaroxaban (10mg đơn liều), ghi nhận có tác dụng hiệp lực trên hoạt tính ức chế yếu tố Xa nhưng không có tác dụng hiệp lực trên test đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng đến được động học của rivaroxaban.

Do tăng nguy cơ chảy máu, nên cần chú ý bệnh nhân nếu điều trị đồng thời với bất kỳ các thuốc chống đông nào khác.

NSAIDs/Các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu: Sau khi dùng đồng thời rivaroxaban (15mg) và naproxen 500mg, không thấy có sự kéo dài thời gian chảy máu có liên quan tới lâm sàng. Tuy nhiên, đáp ứng được lực học trên một số bệnh nhân có thể rõ rệt hơn.

Chưa thấy có các tương tác được động học và được lực học đáng kể về mặt lâm sàng khi dùng rivaroxaban đồng thời với 500mg acid acetylsalicylic.

Clopidogrel (dùng liều 300mg, sau đó dùng liều duy trì 75mg) không thấy có tương tác được động học với rivaroxaban 15mg nhưng ở một nhóm nhỏ bệnh nhân ghi nhận được sự tăng thời gian chảy máu có liên quan, mà không có tương quan đến sự kết tập tiểu cầu, P-selectin hoặc nồng độ của thụ thể GPIIb/ IIIa.

Cần chú ý bệnh nhân nếu điều trị bệnh nhân đồng thời với NSAIDs (bao gồm acid acetylsalicylic) và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu vì các thuốc này thường làm tăng nguy cơ chảy máu.

Thuốc ức chế tái hấp thu có chọn lọc serotonin và noradrenalin (SSRIs/SNRIs): Giống như các thuốc chống đông máu khác, có khả năng bệnh nhân sẽ có nguy cơ chảy máu cao hơn trong trường hợp dùng đồng thời với SSRI hoặc SNRI do tác dụng của chúng trên tiểu cầu. Khi được sử dụng đồng thời trong chương trình lâm sàng của rivaroxaban, tỷ lệ xuất huyết chính hoặc không liên quan đến lâm sàng cao hơn đã được quan sát thấy ở tất cả các nhóm điều trị.

Warfarin: Việc chuyển bệnh nhân dùng thuốc đối kháng vitamin K warfarin (INR 2.0 - 3.0) sang rivaroxaban (20 mg) hoặc từ rivaroxaban (20 mg) sang warfarin (INR 2.0 đến 3.0) đã làm tăng thời gian

prothrombin/ INR (Neoplastin) nhiều hơn mức hiệp lực (có thể quan sát giá trị INR tăng lên đến 12), trong khi tác dụng trên aPTT, hoạt tính ức chế yếu tố Xa và thrombin nội sinh có khả năng được tăng lên.

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

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của warfarin trong giai đoạn chuyển đổi, phép đo INR có thể được sử dụng tại thời điểm rivaroxaban đạt nồng độ đáy (24 giờ sau khi uống liều rivaroxaban trước) do ở thời điểm đó, rivaroxaban ảnh hưởng đến xét nghiệm ở mức độ nhỏ nhất.

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

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

Dùng cùng với các liệu pháp khác: Không thấy có tương tác dược động học và dược lực học khi sử dụng rivaroxaban cùng với midazolam (cơ chất của CYP3A4), digoxin (cơ chất của P-gp), atorvastatin (cơ chất của CYP3A4 và P-gp) hoặc omeprazol (chất ức chế bơm proton). Rivaroxaban không ức chế hay cảm ứng bất kỳ đồng phân CYP chính nào như CYP3A4.

Không thấy có tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào với thức ăn.

Các thông số cận lâm sàng: Các thông số đông máu (ví dụ: PT, aPTT, HepTest) được cho là bị ảnh hưởng bởi cơ chế 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.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Thường gặp ($1/10 > ADR \geq 1/100$):

Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu.

Thần kinh: Chóng mặt, nhức đầu.

Mắt: Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc).

Mạch máu: Hạ huyết áp, tụ máu.

Hô hấp: Chảy máu cam, ho ra máu.

Tiêu hóa: Chảy máu ở ruột, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau bụng và đau dạ dày, khó tiêu, buồn nôn, táo bón^A, tiêu chảy, nôn^A.

Gan mật: Tăng các enzym transaminase.

Da: Ngứa (bao gồm các trường hợp ít gặp của ngứa toàn thân), phát ban, vết bầm, xuất huyết ở da và dưới da.

Cơ xương khớp: Đau ở các chi^A.

Thận: Xuất huyết đường tiết niệu (bao gồm tiểu máu và rong kinh^B), suy thận (bao gồm tăng creatinin máu, tăng urê máu)^A.

Toàn thân: Sốt^A, phù ngoại biên, giảm sức mạnh và nặng lượng toàn thân (bao gồm mệt mỏi và suy nhược).

Tổn thương, độc tính và biến chứng hậu phẫu: Xuất huyết sau phẫu thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật và xuất huyết vết thương), nhiễm trùng, bài tiết vết thương^A.

Ít gặp ($1/100 > ADR \geq 1/1000$):

Máu và hệ bạch huyết: Tăng tiểu cầu (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu)^A, giảm tiểu cầu.

Hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng, dị ứng viêm da, phù mạch và phù dị ứng.

Thần kinh: Xuất huyết não và nội sọ, ngất.

Tim: Nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Khô miệng.

Gan mật: Suy gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm máu, tăng GGT^A.

Da: Nổi mề đay.

Cơ xương khớp: Tụ máu khớp.

Toàn thân: Cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu).

Xét nghiệm: Tăng LDH^A, tăng lipase^A, tăng amylase^A.

Hiếm gặp ($1/1000 > ADR \geq 1/10000$):

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

Cơ xương khớp: Xuất huyết cơ.

Toàn thân: Phù cục bộ^A.

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng: Phình mạch máu^C.

Rất hiếm gặp ($1/10000 > ADR$)

Hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ.

Da: Hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử biểu bì gây độc, hội chứng DRESS.

Tỷ lệ gặp chưa rõ

Cơ xương khớp: Hội chứng chèn ép khoang thứ phát do chảy máu.

Thận: Suy thận/ suy thận cấp thứ phát do chảy máu đủ để gây ra giảm tưới máu.

A: Được quan sát trong phòng ngừa VTE ở bệnh nhân trưởng thành sau khi phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối.

B: Được quan sát trong điều trị DVT, PE và ngăn ngừa tái phát vì rất thường gặp ở phụ nữ dưới 55 tuổi.

C: Được quan sát là ít gặp trong phòng ngừa biến cố huyết khối động mạch ở bệnh nhân sau khi điều trị ACS (sau khi can thiệp mạch vành qua da).

11. Quá liều và cách xử trí:

Các trường hợp hiếm gặp của quá liều lên đến 600mg được báo cáo, không có các biến chứng chảy máu hoặc các phản ứng không mong muốn khác. Do sự hấp thu bị giới hạn, nên tác dụng trần không tăng thêm sự tiếp xúc huyết tương trung bình được mong đợi ở mức liều trên liều điều trị từ 50mg trở lên.

Hiện chưa có chất giải độc đặc hiệu đối kháng tác dụng được lực học của rivaroxaban. Sử dụng than hoạt để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban có thể được xem xét.

Xử trí chảy máu: Trên bệnh nhân uống rivaroxaban nếu xảy ra biến chứng chảy máu, thì nên tạm ngừng liều điều trị tiếp theo hoặc ngừng hẳn điều trị nếu thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 đến 13 giờ. Việc xử trí riêng cho từng cá nhân tùy theo mức độ nặng và vị trí xuất huyết. Có thể sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng nếu cần thiết, như sử dụng thiết bị ép cơ học (như với chảy máu cam nặng), sự cầm máu trong phẫu thuật với các quy trình kiểm soát chảy máu, truyền dịch và các biện pháp hỗ trợ huyết động, các sản phẩm máu (hồng cầu lắng hoặc huyết tương đông lạnh tươi tùy thuộc vào tình trạng thiếu máu hoặc bệnh đông máu đi kèm) và tiểu cầu.

Nếu không thể kiểm soát tình trạng chảy máu bằng các biện pháp trên, nên xem xét sử dụng thuốc đảo chiều chất tiền đông máu đặc hiệu như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (APCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện giờ có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng những chế phẩm này trên những bệnh nhân dùng rivaroxaban. Khuyến cáo này được dựa trên dữ liệu phi lâm sàng hạn chế. Tái định lượng lại yếu tố tái tổ hợp VIIa sẽ được xem xét và chuẩn độ tùy theo sự cải thiện chảy máu. Tùy thuộc vào sự sẵn có tại bệnh viện để xem xét việc tư vấn với chuyên gia đông máu trong trường hợp chảy máu nặng.

Protamine sulfat và vitamin K được cho là không ảnh hưởng lên hoạt tính chống đông của rivaroxaban. Kinh nghiệm còn hạn chế về việc sử dụng các thuốc chống sự phân hủy sợi fibrin (acid tranexamic, acid aminocaproic) trên các bệnh nhân dùng rivaroxaban. Không cơ sở khoa học nào về lợi ích cũng như không có kinh nghiệm sử dụng với các chất cầm máu toàn thân desmopressin ở các bệnh nhân dùng rivaroxaban.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống huyết khối, mã ATC: B01AF01.

Cơ chế tác dụng

Rivaroxaban là một chất ức chế trực tiếp, có tính chọn lọc cao yếu tố Xa, đồng thời sinh khả dụng đường uống khá cao. Sự ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn các con đường nội sinh và ngoại sinh của quá trình đông

máu, ức chế cả sự hình thành thrombin và sự phát triển của huyết khối. Rivaroxaban không ức chế thrombin (yếu tố kích hoạt II) và không ảnh hưởng tới tiểu cầu.

Được lực học

Sự ức chế yếu tố Xa phụ thuộc liều dùng được ghi nhận trên người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc liều với mối tương quan chặt chẽ với nồng độ thuốc trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu sử dụng Neoplastin. Các thuốc thử khác sẽ cho kết quả khác nhau.

Kết quả của PT được biểu thị theo giây, bởi chỉ số INR (International Normalized Ratio) chỉ được định cỡ và có giá trị đối với coumarin và không được sử dụng cho bất kỳ thuốc chống đông nào khác.

Ở bệnh nhân sử dụng rivaroxaban để điều trị DVT và PE và ngăn ngừa tái phát, bách phân vị 5/95 của PT (Neoplastin) 2-4 giờ sau khi dùng thuốc (nghĩa là ở thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) cho liều 15mg x 2 lần/ ngày từ 17 - 32 giây và cho liều 20mg x 1 lần/ ngày là từ 15 - 30 giây. Tại vùng lồi (8-16 giờ sau khi uống thuốc) bách phân vị 5/95 đối với liều 15 mg x 2 lần/ ngày nằm trong khoảng từ 14-24 giây và đối với liều 20 mg x 1 lần/ ngày (18-30 giờ sau khi dùng thuốc) từ 13-20 giây.

Ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim sử dụng rivaroxaban để ngăn ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, bách phân vị 5/95 cho PT (Neoplastin) 1-4 giờ sau khi uống viên thuốc (nghĩa là ở thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) ở bệnh nhân điều trị với liều 20 mg x 1 lần/ ngày nằm trong khoảng từ 14-40 giây và ở bệnh nhân suy thận vừa được điều trị với liều 15 mg x 1 lần/ ngày từ 10-50 giây. Tại vùng lồi (16-36 giờ sau khi uống thuốc) bách phân vị 5/95 ở bệnh nhân điều trị với liều 20 mg x 1 lần nằm trong khoảng từ 12-26 giây và ở bệnh nhân suy thận vừa điều trị liều 15 mg x 1 lần/ ngày từ 12-26 giây.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng về sự đảo ngược được lực học của rivaroxaban trên đối tượng người lớn khỏe mạnh (n=22), hiệu quả đơn liều (50IU/kg) của 2 loại PCC khác nhau, một nhóm PCC có 3 yếu tố đông máu (yếu tố II, IX và X) và một nhóm PCC có 4 yếu tố (yếu tố II, VII, IX và X) được đánh giá. Nhóm PCC có 3 yếu tố giảm giá trị Neoplastin PT trung bình khoảng 1 giây trong vòng 30 phút, so với sự giảm khoảng 3,5 giây quan sát được ở nhóm PCC có 4 yếu tố. Ngược lại, nhóm PCC có 3 yếu tố có hiệu quả chung mạnh và nhanh hơn trên sự thay đổi đảo ngược ở nhóm thrombin nội sinh so với nhóm PCC có 4 yếu tố.

Thời gian prothrombin được hoạt hóa từng phần (aPTT) và HepTest cũng bị kéo dài phụ thuộc liều dùng; tuy nhiên, các xét nghiệm này không được khuyến cáo để đánh giá tác dụng được lực học của rivaroxaban. Không cần theo dõi các thông số đông máu trong thời gian điều trị bằng rivaroxaban. Tuy nhiên, khi có chỉ định trên lâm sàng, đo hiệu quả của rivaroxaban có thể được tiến hành bằng thử nghiệm đo nồng độ kháng Xa.

13. Đặc tính được động học

Hấp thu: Rivaroxaban được hấp thu nhanh, với đạt nồng độ tối đa (C_{max}) sau 2-4 giờ uống thuốc. Rivaroxaban hấp thu gần như là hoàn toàn ở đường uống và có sinh khả dụng đường uống cao (80-100%) với viên 2,5mg và 10mg, bất kể uống thuốc vào lúc đói/no. Việc sử dụng thuốc cùng với thức ăn không làm ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max} của rivaroxaban ở liều 2,5mg và 10mg.

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

Được động học của rivaroxaban tuyến tính với mức liều lên tới 15 mg x 1 lần/ ngày ở trạng thái đói. Ở trạng thái no, rivaroxaban 10 mg; 15 mg và 20 mg được chứng minh là tỷ lệ thuận với liều dùng. Rivaroxaban ở các mức liều cao hơn cho thấy sự hòa tan làm hạn chế sự hấp thu cùng với sự giảm sinh khả dụng và giảm tốc độ hấp thu khi tăng liều. Điều này được biểu thị rõ rệt khi dùng thuốc vào lúc đói hơn là lúc no. Tính biến thiên trong được động học của rivaroxaban vừa phải với tính biến thiên giữa các cá thể (CV%) trong giới hạn từ 30% đến 40%.

Sự hấp thu rivaroxaban tùy thuộc vào vị trí phóng thích thuốc trong đường tiêu hóa. Giảm 29% và 56% AUC và C_{max} được so sánh đối với viên thuốc được báo cáo khi rivaroxaban nghiền nhỏ được phóng thích trong đoạn gần của ruột non. Sự tiếp xúc còn giảm thêm khi thuốc được phóng thích trong đoạn xa của ruột non, hay trong đại tràng lên. Do đó, nên tránh dùng rivaroxaban xa dạ dày vì có thể làm giảm sự hấp thu và sự tiếp xúc rivaroxaban có liên quan.

Sinh khả dụng (AUC và C_{max}) là tương đương đối với rivaroxaban 20mg dùng đường uống dưới dạng viên nén được nghiền ra và trộn vào cháo xay nhuyễn hay hỗn dịch pha trong nước và dùng qua ống thông dạ dày tiếp theo là thức ăn lỏng, khi so sánh với việc uống nguyên viên thuốc. Đặc điểm dược lực học của rivaroxaban có thể dự đoán, tỉ lệ với liều, nên các kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho các liều rivaroxaban thấp hơn.

Phân bố: Gắn kết protein trong huyết tương ở người cao, xấp xỉ khoảng 92% đến 95% với albumin huyết tương là thành phần gắn kết chính. Thể tích phân bố ở mức trung bình với V_{ss} khoảng 50L.

Chuyển hóa và thải trừ: Trong mức liều rivaroxaban đã uống, có khoảng 2/3 liều dùng bị phá hủy bởi quá trình chuyển hóa (với một nửa được thải trừ qua thận và một nửa được thải trừ qua đường phân). 1/3 liều dùng còn lại được thải trừ trực tiếp qua thận dưới dạng không đổi trong nước tiểu, phần lớn qua sự bài tiết chủ động của thận.

Rivaroxaban được chuyển hóa qua các cơ chế CYP 3A4, CYP 2J2 và cơ chế không phụ thuộc CYP. Sự phá hủy do oxy hóa nhóm morpholinon và thủy phân các liên kết amid là các vị trí chủ yếu của sự biến đổi sinh học. Theo các nghiên cứu *in vitro* thì rivaroxaban là một chất nền của các protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và Bcrp (protein kháng ung thư vú).

Rivaroxaban ở dạng không đổi là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người với sự có mặt của các chất chuyển hóa không quan trọng hoặc có hoạt tính đang lưu hành. Độ thanh thải toàn phần của rivaroxaban là khoảng 10 L/giờ, được xếp vào nhóm thuốc có độ thanh thải thấp. Sự thải trừ rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải khoảng 5-9 giờ ở người trẻ và khoảng 11-13 giờ ở người già.

Các đối tượng đặc biệt:

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

Người già: 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 là do giảm (rõ rệt) độ thanh thải thận và toàn thân. Không cần điều chỉnh liều.

Cân nặng: Những bệnh nhân có cân nặng < 50 kg hoặc > 120 kg chỉ ảnh hưởng ít tới nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (dưới 25%) Không cần điều chỉnh liều.

Sắc tộc: Không có sự khác nhau về dược động học và dược lực học liên quan lâm sàng giữa các bệnh nhân da trắng, người Mỹ gốc Phi, Tây ban nha hoặc Bồ đào nha, Nhật bản và Trung quốc.

Suy gan: Ở bệnh nhân xơ gan kèm suy gan nhẹ (được xếp loại Child Pugh A) dược động học của rivaroxaban chỉ thay đổi nhỏ (trung bình AUC của rivaroxaban tăng 1,2 lần), gần như tương đương với mức đạt được ở nhóm đối chứng khỏe mạnh. Ở bệnh nhân xơ gan kèm suy gan vừa (được xếp loại Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban tăng đáng kể, gấp 2,3 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh. AUC không gắn kết tăng gấp 2,6 lần. Những bệnh nhân này cũng bị giảm độ thanh thải rivaroxaban ở thận và tương tự như những bệnh nhân bị suy thận vừa. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa tăng gấp 2,6 lần ở bệnh nhân suy gan vừa so với người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT tương tự tăng gấp 2,1 lần. Bệnh nhân suy gan vừa thường nhạy cảm hơn với rivaroxaban, dẫn đến đồ thị biểu diễn mối quan hệ dược động học/ dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ và PT trở nên dốc đứng hơn.

Chống chỉ định rivaroxaban ở bệnh nhân bị bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu hoặc nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng bao gồm các bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C.

Suy thận: Sự tăng tiếp xúc của rivaroxaban tương quan với sự giảm chức năng thận, được đánh giá qua độ thanh thải creatinin. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin (CrCl): 50-80mL/phút), vừa (CrCl: 30-49mL/phút) và nặng (CrCl: 15-29mL/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết thanh (AUC) lần lượt tăng gấp 1,4; 1,5 và 1,6 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh. Sự tăng tác dụng dược lực học tương ứng rõ rệt hơn. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng, sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa nói chung tăng lần lượt gấp 1,5; 1,9 và 2,0 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh, sự kéo dài PT tương tự tăng tương ứng là gấp 1,3; 2,2 và 2,4 lần. Không có dữ liệu về bệnh nhân có CrCl < 15mL/phút. Do rivaroxaban liên kết mạnh với protein huyết tương nên được dự đoán là không thể thẩm tách được.

Không nên sử dụng thuốc ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin $< 15\text{mL/phút}$. Nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân suy thận nặng với độ thanh thải creatinin $15\text{-}29\text{mL/phút}$.

Dữ liệu dược động học ở những bệnh nhân: Những bệnh nhân dùng rivaroxaban với liều $20\text{ mg} \times 1\text{ lần/ngày}$ để điều trị DVT cấp tính, nồng độ trung bình hình học (khoảng dự đoán 90%) 2 - 4 giờ và khoảng 24 giờ sau khi uống (nồng độ tối đa và tối thiểu đại diện trong khoảng thời gian dùng thuốc) lần lượt là 215 (22 - 535) và 32 (6 - 239) mcg/L.

Mối quan hệ dược động học/ dược lực học (PK/PD): Mối quan hệ dược động học/ dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban và một số điểm cuối PD (ức chế yếu tố Xa, PT, aPTT, Heptest) đã được đánh giá sau khi dùng thuốc với khoảng liều rộng ($5\text{ - }30\text{ mg} \times 2\text{ lần/ngày}$). Mối quan hệ giữa nồng độ rivaroxaban và hoạt động yếu tố Xa được mô tả tốt nhất bằng mô hình E_{max} . Đối với PT, mô hình đường tuyến tính thường mô tả dữ liệu tốt hơn. Độ dốc của đường tuyến tính khác nhau đáng kể tùy thuộc vào thuốc thử PT được sử dụng. Khi sử dụng neoplastin PT, PT cơ sở là khoảng 13 giây và độ dốc khoảng 3 - 4 giây/ (100 mcg/L). Kết quả phân tích PK/ PD trong giai đoạn II và III phù hợp với dữ liệu được thiết lập ở các đối tượng khỏe mạnh.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được thiết lập ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

14. Quy cách đóng gói: Vỉ 10 viên. Hộp 3 vỉ; 5 vỉ; 10 vỉ. Chai 50 viên; 100 viên và 200 viên.

15. Điều kiện bảo quản: Bảo quản thuốc ở nơi khô, thoáng, nhiệt độ dưới 30°C , tránh ánh sáng.

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1 - 10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi - TP. Hồ Chí Minh - Việt Nam.

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860



US PHARMA USA

