

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

RIVAXORED 2.5 (Rivaroxaban 2,5mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để biết thêm thông tin chi tiết, vui lòng liên hệ bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén bao phim chứa: Rivaroxaban 2,5 mg

Thành phần tá dược: Cellulose Microcrystalline, Lactose Monohydrate, Croscarmellose Sodium, Hypromellose 5 CPS, Sodium Lauryl Sulfate, Purified Water*, Magnesium Stearate, Opadry 04F520018 Yellow (* Bay hơi trong quá trình sản xuất).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim màu vàng nhạt, hình tròn, hai mặt lõm, có khắc '2.5' ở một mặt và mặt bên kia để trơn.

CHỈ ĐỊNH

- Rivaroxaban dùng đồng thời với axit acetylsalicylic (ASA) đơn lẻ hoặc với ASA kết hợp với clopidogrel hoặc ticlopidine, được chỉ định để phòng ngừa biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân người lớn sau hội chứng mạch vành cấp tính (ACS) với các dấu ấn sinh học tim tăng cao.
- Rivaroxaban dùng đồng thời với axit acetylsalicylic (ASA) được chỉ định để phòng ngừa biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân người lớn bị bệnh động mạch vành (CAD) hoặc bệnh động mạch ngoại biên (PAD) có nguy cơ cao bị thiếu máu cục bộ.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

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

• ACS

Bệnh nhân dùng rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ngày cũng nên dùng với liều ASA 75 - 100 mg hàng ngày hoặc liều ASA 75 - 100 mg kết hợp với 75 mg clopidogrel hàng ngày hoặc một liều ticlopidine tiêu chuẩn hàng ngày.

Việc điều trị nên được đánh giá thường xuyên ở từng bệnh nhân, cân nhắc giữa các nguy cơ thiếu máu cục bộ với nguy cơ xuất huyết. Việc kéo dài thời gian điều trị hơn 12 tháng nên được thực hiện trên cơ sở từng bệnh nhân vì kinh nghiệm sử dụng lên đến 24 tháng còn bị hạn chế.

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

• CAD/PAD

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

Thời gian điều trị nên được xác định cho từng bệnh nhân dựa trên các đánh giá thường xuyên và nên cân nhắc giữa nguy cơ biến cố huyết khối so với nguy cơ xuất huyết.

Ở những bệnh nhân bị biến cố huyết khối cấp tính hoặc thủ thuật mạch máu và cần điều trị phác đồ kép chống kết tập tiểu cầu, việc tiếp tục dùng rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ngày nên được đánh giá tùy thuộc vào loại biến cố hoặc thủ thuật và phác đồ chống kết tập tiểu cầu. Tính an toàn và hiệu lực của rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ngày kết hợp với ASA cộng với clopidogrel/ticlopidine mới chỉ



được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị ACS gần đây. Phác đồ kép chống kết tập tiểu cầu chưa được nghiên cứu kết hợp với rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ngày ở bệnh nhân CAD/PAD.

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

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

Khi chuyển đổi bệnh nhân từ VKA sang rivaroxaban, giá trị INR có thể tăng giả 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 xảy ra tình trạng không đủ tác động chống đông trong quá trình chuyển đổi từ rivaroxaban sang VKA. Cần đảm bảo khả năng 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 lượng tiêu chuẩn ban đầu của VKA, sau đó là liều lượng VKA theo hướng dẫn của kết quả test INR. Trong khi bệnh nhân đang sử dụng cả rivaroxaban và VKA, INR không nên được kiểm tra sớm hơn 24 giờ sau liều trước đó mà là trước khi dùng liều tiếp theo của rivaroxaban. Sau khi ngừng sử dụng rivaroxaban, kết quả xét nghiệm INR có thể có độ đáng tin cậy sau liều cuối cùng ít nhất 24 giờ.

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 dùng rivaroxaban trước thời điểm dùng thuốc tiếp theo của thuốc đường tiêm từ 0 đến 2 giờ (ví dụ: heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc ngay tại thời điểm ngừng thuốc tiêm truyền liên tục (ví dụ như heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch).

Chuyển đổi từ rivaroxaban sang thuốc chống đông máu đường tiêm

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

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 lên đáng kể. Do đó, phải 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 xuất huyết lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C.

Người lớn tuổi

Không điều chỉnh liều. Nguy cơ xuất huyết tăng khi tuổi càng cao.

Cân nặng

Không điều chỉnh liều.

Giới tính

Không điều chỉnh liều.

Trẻ em

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

Cách dùng

Rivaxored 2.5 dùng để uống.

Viên nén có thể được uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Nghiền viên nén

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

Có thể nghiền viên nén để đưa qua ống thông dạ dày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào.
- Phát hiện tình trạng xuất huyết đáng kể trên lâm sàng.
- Có các tổn thương hoặc tình trạng được coi là nguy cơ đáng kể dẫn đến xuất huyết quan trọng. Bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, khối u ác tính có nguy cơ xuất huyết cao, chấn thương não hoặc cột sống gần đây, phẫu thuật não, cột sống hoặc nhãn khoa gần đây, xuất huyết nội sọ gần đây, đã biết hoặc nghi ngờ giãn tĩnh mạch thực quản, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch hoặc các bất thường mạch máu nội tủy hoặc nội sọ lớn.
- Điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác, ví dụ: heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v.), dẫn xuất heparin (fondaparinux, v.v.), thuốc chống đông đường uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, v.v.) trừ những trường hợp cụ thể khi chuyển đổi liệu pháp chống đông máu hoặc khi UFH được dùng với liều lượng cần thiết để duy trì một ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch trung tâm mở.
- Điều trị đồng thời ACS với liệu pháp chống kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân bị đột quy trước đó hoặc bị cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA).
- Điều trị đồng thời CAD/PAD với ASA ở những bệnh nhân bị đột quy xuất huyết hoặc đột quy ổ khuyết trước đó, hoặc bất kỳ đột quy nào trong vòng một tháng.
- Bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C.
- Mang thai và cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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

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

Khuyến cáo thực hiện các giám sát lâm sàng phù hợp với thực hành chống đông máu 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 xuất huyết. Nó được khuyến cáo nên sử dụng một cách thận trọng trong các tình trạng tăng nguy cơ xuất huyết. Nên ngừng dùng rivaroxaban nếu xuất huyết nặng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, xuất huyết niêm mạc (tức là chảy máu cam, lợi, đường tiêu hóa, đường tiết niệu bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc chảy máu kinh nguyệt tăng) và thiếu máu được thấy thường xuyên hơn khi điều trị rivaroxaban lâu dài cùng với liệu pháp chống kết tập tiểu cầu đơn hoặc kép. Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm hemoglobin/hematocrit có thể có giá trị để phát hiện xuất huyết ẩn và định lượng mức độ liên quan lâm sàng của xuất huyết 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 xuất huyết cao hơn. Do đó, việc sử dụng rivaroxaban kết hợp với liệu pháp chống kết tập tiểu cầu kép ở những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết tăng đã biết nên được cân bằng với lợi ích phòng ngừa biến cố huyết khối. Ngoài ra, những bệnh nhân này phải được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu và triệu chứng của các biến chứng xuất huyết và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị.

Bất kỳ sự sụt giảm hemoglobin hoặc huyết áp nào không giải thích được xuất hiện thì phải tìm kiếm vị trí xuất huyết.

Mặc dù điều trị bằng rivaroxaban không yêu cầu theo dõi nồng độ thuốc trong máu thường xuyên, nồng độ rivaroxaban được đo bằng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa đã được hiệu chuẩn có thể hữu ích trong các tình huống ngoại lệ khi sự hiểu biết về nồng độ rivaroxaban có thể giúp đưa ra các quyết định lâm sàng, ví dụ: 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), điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Thận trọng khi dùng rivaroxaban 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 bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút), việc dùng đồng thời với các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Rivaroxaban phải được sử dụng thận trọng.

Tương tác với các thuốc khác

Không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với thuốc chống nấm azole (như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) hoặc thuốc ức chế protease HIV (ví dụ: ritonavir). Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp và do đó có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (trung bình 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 sản phẩm 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 chất ức chế tái hấp thu serotonin norepinephrine (SNRI). Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loét đường tiêu hóa, có thể cân nhắc điều trị dự phòng thích hợp.

Bệnh nhân đang điều trị với rivaroxaban và ASA hoặc rivaroxaban và ASA cộng với clopidogrel/ticlopidine chỉ nên điều trị đồng thời với NSAID nếu lợi ích cao hơn nguy cơ xuất huyết.

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 xuất huyết cao như:

- Rối loạn xuất huyết bẩm sinh hoặc mắc phải,
- Tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được,



- Bệnh đường tiêu hóa khác mà không có vết loét đang hoạt động có thể dẫn đến biến chứng xuất huyết (ví dụ như bệnh viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản).
- Bệnh võng mạc mạch máu.
- Giãn phế quản hoặc có tiền sử xuất huyết phổi.

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

- ≥ 75 tuổi nếu dùng đồng thời với ASA hoặc ASA kết hợp với clopidogrel hoặc ticlopidine. Lợi ích - rủi ro của việc điều trị nên được đánh giá theo từng trường hợp một cách thường xuyên.
- Có trọng lượng cơ thể thấp (<60 kg) nếu dùng đồng thời với ASA hoặc với ASA cùng với clopidogrel hoặc ticlopidine.
- 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 hơn khi điều trị bằng rivaroxaban.

Bệnh nhân có van nhân tạo

Rivaroxaban không nên được sử dụng để dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân mới trải qua thay van động mạch chủ qua ống thông (TAVR). Tính an toàn và hiệu lực của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có van tim nhân tạo; do đó, không có dữ liệu nào chứng minh rằng rivaroxaban cung cấp đầy đủ khả năng chống đông máu 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 có ba kết quả xét nghiệm dương tính (đối với thuốc chống đông máu lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), điều trị bằng DOAC có thể làm tăng tỷ lệ biến cố huyết khối tái phát so với điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K.

Bệnh nhân bị đột quỵ và/hoặc mắc TIA trước đó

Bệnh nhân mắc ACS

Rivaroxaban 2,5 mg được chống chỉ định để điều trị ACS ở bệnh nhân bị đột quỵ hoặc TIA trước đó. Một số bệnh nhân ACS bị đột quỵ hoặc TIA trước đó đã được nghiên cứu nhưng dữ liệu về hiệu quả còn hạn chế cho thấy rằng những bệnh nhân này không được lợi từ việc điều trị.

Bệnh nhân mắc CAD/PAD

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

Gây tê tủy sống/ngoài màng cứng hoặc chọc dò

Khi gây tê thần kinh (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc tủy 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 tủy sống, có thể dẫn đến liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ xảy ra các biến cố này có thể tăng lên do sử dụng ống thông dài gây tê ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc có ảnh hưởng đến quá trình cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc chọc dò ngoài màng cứng hoặc cột sống nhiều lần. 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, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp trực não tủy, bác sĩ nên cân nhắc giữa lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở bệnh nhân được dùng thuốc kháng đông hoặc ở bệnh nhân được dùng thuốc kháng đông để dự phòng huyết khối. Không có kinh nghiệm lâm sàng về



việc sử dụng rivaroxaban 2,5 mg với ASA hoặc với ASA cộng với clopidogrel hoặc ticlopidine trong những tình huống này.

Để giảm nguy cơ xuất huyết có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc tủy sống, hãy cân nhắc hồ sơ được động học của rivaroxaban. Đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò thắt lưng được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông máu của rivaroxaban được ước lượng 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.

Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu nên được ngừng sử dụng theo thông tin kê toa của nhà sản xuất.

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, nếu có thể nên ngừng dùng rivaroxaban 2,5 mg ít nhất 12 giờ trước khi can thiệp và dựa trên đánh giá lâm sàng của bác sĩ. Nếu bệnh nhân phải trải qua phẫu thuật chọn lọc 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 toa của nhà sản xuất.

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

Rivaroxaban nên được bắt đầu lại càng sớm càng tốt sau khi thực hiện thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật với điều kiện 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 lớn tuổi

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

Các 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 hậu mãi liên quan đến việc sử dụng rivaroxaban. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất xuất hiện những phản ứng này trong quá trình đầu của việc điều trị: sự khởi đầu của phản ứng xảy ra trong phần lớn các trường hợp vào những tuần đầu điều trị. Nên ngừng dùng rivaroxaban ngay khi xuất hiện tình trạng phát ban nghiêm trọng trên da (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.

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

Mang thai

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu lực của rivaroxaban ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính đối với khả năng sinh sản. Do độc tính tiềm ẩn lên khả năng sinh sản, nguy cơ xuất huyết nội tại và bằng chứng cho thấy rivaroxaban đi qua nhau thai, rivaroxaban bị 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.

Cho con bú

Tính an toàn và hiệu lực của rivaroxaban chưa được xác định ở phụ nữ cho con bú. Dữ liệu từ động vật cho thấy rivaroxaban được bài tiết trong sữa. Do đó chống chỉ định dùng rivaroxaban trong thời kỳ cho con bú. Phải đưa ra quyết định ngưng cho con bú hay ngừng việc điều trị.

Sinh sản

Không có nghiên cứu cụ thể nào với rivaroxaban ở người đã được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của thuốc lên khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản của nam và nữ ở chuột, không nhận thấy có ảnh hưởng nào.

30RA
V PH
AI DI
HÀNH
CHÍ M
★

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

Rivaroxaban có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Các phản ứng bất lợi 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 Kỵ CỦA THUỐC

Các chất ức chế CYP3A4 và P-gp

Dùng đồng thời rivaroxaban với ketoconazole (400 mg x 1 lần/ngày) hoặc ritonavir (600 mg x 2 lần/ngày) dẫn đến tăng 2,6 lần/2,5 lần AUC trung bình của rivaroxaban và tăng 1,7 lần/1,6 lần C_{max} trung bình của rivaroxaban, với tăng đáng kể tác dụng dược 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 toàn thân đồng thời với các thuốc kháng nấm azole như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole 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 1,5 lần AUC trung bình và tăng 1,4 lần C_{max} của rivaroxaban. Tương tác với clarithromycin có thể không liên quan trên lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

Erythromycin (500 mg x 3 lần/ngày), ức chế CYP3A4 và P-gp mức độ trung bình, dẫn đến tăng 1,3 lần AUC trung bình và C_{max} của rivaroxaban. Tương tác với erythromycin có thể không liên quan trên 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 tăng 1,8 lần AUC trung bình và tăng 1,6 lần C_{max} của rivaroxaban khi so sánh với những người có chức năng thận bình thường. Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban gấp 2 lần và tăng C_{max} gấp 1,6 lần so với những người có chức năng thận bình thường. Tác động của erythromycin làm tăng thêm tác động của bệnh suy thận.

Fluconazole (400 mg x 1 lần/ngày), được coi là chất ức chế CYP3A4 trung bình, làm tăng 1,4 lần AUC trung bình và tăng 1,3 lần C_{max} của rivaroxaban. Tương tác với fluconazole có thể không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

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

Các thuốc chống đông máu

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

Do nguy cơ xuất huyết tăng cao, cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với bất kỳ loại thuốc chống đông máu nào khác.

NSAIDs/chất ức chế kết tập tiểu cầu

Không quan sát thấy sự kéo dài thời gian xuất huyết có liên quan trên lâm sàng sau khi dùng đồng thời rivaroxaban (15 mg) và 500 mg naproxen. Tuy nhiên, có thể có những bệnh nhân có phản ứng dược lực học rõ rệt hơn.

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



Clopidogrel (liều nạp 300 mg sau đó là liều duy trì 75 mg) không cho thấy tương tác dược động học với rivaroxaban (15 mg) nhưng sự gia tăng thời gian xuất huyết có liên quan được quan sát thấy ở một nhóm nhỏ bệnh nhân không liên quan đến kết tập tiểu cầu, nồng độ P-selectin hoặc thụ thể GPIIb / 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 sản phẩm thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết.

SSRIs/SNRI

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, có thể có khả năng bệnh nhân bị tăng nguy cơ xuất huyết 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 xuất huyết lớn hoặc không lớn liên quan trên lâm sàng cao hơn về mặt số lượng đã được quan sát thấy ở tất cả các nhóm điều trị.

Warfarin

Chuyển đổi bệnh nhân 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 tác động cộng thêm (các giá trị INR riêng lẻ đến 12 có thể được quan sát thấy), trong khi tác dụng trên aPTT, ức chế hoạt động của yếu tố Xa và tiềm lực thrombin nội sinh là tác động cộng thêm.

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi, có thể sử dụng hoạt tính kháng yếu tố 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 tính 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 thời gian chuyển đổi, có thể sử dụng phép đo INR tại C_{day} của rivaroxaban (24 giờ sau khi liều uống rivaroxaban trước đó) 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 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 thuốc. Việc sử dụng đồng thời rivaroxaban với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (ví dụ như phenytoin, carbamazepine, 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 huyết khối.

Các liệu pháp kết hợp khác

Không có tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận khi rivaroxaban dùng đồng thời với midazolam (chất nền của CYP3A4), digoxin (chất nền của P-gp), atorvastatin (chất nền của CYP3A4 và P-gp) hoặc omeprazole (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.

Các thông số xét nghiệm

Các thông số đông máu (ví dụ: PT, aPTT, HepTest) bị ảnh hưởng như dự đoán 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.



TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ tính an toàn

Tính an toàn của rivaroxaban đã được đánh giá trong 13 nghiên cứu pha III ở người lớn bao gồm 53.103 bệnh nhân tiếp xúc với rivaroxaban, và trong hai nghiên cứu pha II và một nghiên cứu pha III ở trẻ em bao gồm 412 bệnh nhân. Xem các nghiên cứu giai đoạn III được liệt kê trong bảng 1.

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

Chỉ định	Số lượng bệnh nhân*	Tổng liều hàng ngày	Thời gian điều trị tối đa
Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp hông chọn lọc	6.097	10 mg	39 ngày
Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân nội trú	3.997	10 mg	39 ngày
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tái phát	6.790	Ngày 1 - 21: 30 mg Ngày 22 trở đi: 20 mg Sau ít nhất 6 tháng: 10 mg hoặc 20 mg	21 tháng
Điều trị VTE và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị kháng đông tiêu chuẩn	329	Điều chỉnh liều theo trọng lượng cơ thể để đạt được mức phơi nhiễm tương tự như đã quan sát thấy ở người lớn được điều trị DVT với 20 mg rivaroxaban x 1 lần/ngày	12 tháng
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim	7.750	20 mg	41 tháng
Phòng ngừa các biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau ACS	10.225	5 mg hoặc 10 mg khi dùng đồng thời với ASA hoặc ASA kèm với clopidogrel/ticlopidine	31 tháng
Phòng ngừa các biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân CAD / PAD	18.244	5 mg khi dùng đồng thời với ASA hoặc 10 mg khi dùng một mình	47 tháng

* Bệnh nhân tiếp xúc với ít nhất một liều rivaroxaban

Các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất ở bệnh nhân dùng rivaroxaban là xuất huyết (xem phần 'Mô tả các phản ứng bất lợi được chọn' bên dưới) (Bảng 2). Xuất huyết được báo cáo nhiều nhất là chảy máu cam (4,5%) và xuất huyết đường tiêu hóa (3,8%).

Bảng 2: Tỷ lệ các biến cố xuất huyết* và thiếu máu ở bệnh nhân tiếp xúc với rivaroxaban trong các nghiên cứu pha III ở người lớn và trẻ em đã hoàn thành

Chỉ định	Xuất huyết bất kỳ	Thiếu máu
Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp hông chọn lọc	6,8% bệnh nhân	5,9% bệnh nhân
Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân nội trú	12,6% bệnh nhân	2,1% bệnh nhân

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tái phát	23% bệnh nhân	1,6% bệnh nhân
Điều trị VTE và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị kháng đông tiêu chuẩn	39,5% bệnh nhân	4,6% bệnh nhân
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim	28/100 bệnh nhân/năm	2,5/100 bệnh nhân/năm
Phòng ngừa các biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau ACS	22/100 bệnh nhân/năm	1,4/100 bệnh nhân/năm
Phòng ngừa các biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân CAD / PAD	6,7/100 bệnh nhân/năm	0,15/100 bệnh nhân/năm **
* Trong tất cả các nghiên cứu về rivaroxaban, tất cả các trường hợp xuất huyết đều được thu thập, báo cáo và xét đoán. ** Trong nghiên cứu COMPASS, tỷ lệ thiếu máu thấp do áp dụng phương pháp tiếp cận chọn lọc để thu thập các tác dụng bất lợi		

Bảng danh sách các phản ứng bất lợi

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

Tần suất được định nghĩa là:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$)

Phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$)

Không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$)

Hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$)

Rất hiếm ($<1/10.000$)

Không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

Bảng 3: Tất cả các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân người lớn trong các nghiên cứu lâm sàng pha III hoặc thông qua việc sử dụng hậu mãi * và trong hai nghiên cứu pha II và một pha III ở bệnh nhi

Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm	Rất phổ biến	Không rõ
Rối loạn hệ bạch huyết và máu				
Thiếu máu (bao gồm các thông số thí nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu (bao gồm số lượng tiểu cầu tăng lên) ^A , giảm tiểu cầu			
Rối loạn hệ miễn dịch				
	Phản ứng dị ứng, dị ứng viêm da, phù mạch và phù dị ứng		Phản ứng phản vệ bao gồm các sốc phản vệ	
Rối loạn hệ thần kinh				
Chóng mặt, đau đầu	Xuất huyết não và nội sọ, ngất			
Rối loạn mắt				
Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)				

Rối loạn tim				
	Nhịp tim nhanh			
Rối loạn mạch máu				
Hạ huyết áp, tụ máu				
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất				
Chảy máu cam, ho ra máu				
Rối loạn tiêu hoá				
Chảy máu lợi, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm cả xuất huyết trực tràng), đau bụng và đường tiêu hóa, khó tiêu, buồn nôn, táo bón ^A , tiêu chảy, nôn mửa ^A	Khô miệng			
Rối loạn gan mật				
Tăng transaminase	Suy gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm trong máu ^A , tăng GGT ^A	Vàng da, tăng bilirubin liên hợp (có hoặc không tăng đồng thời 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 tổng quát không phổ biến), phát ban, bầm máu, xuất huyết da và dưới da	Mày đay		Hội chứng Stevens-Johnson / Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng DRESS	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết				
Đau ở các chi ^A	Xuất huyết khớp	Xuất huyết cơ		Hội chứng chèn ép khoang thứ phát sau xuất huyết
Rối loạn thận và tiết niệu				
Xuất huyết đường tiết niệu (bao gồm tiểu ra máu và rong kinh ^B), suy thận (bao gồm creatinin máu tăng, urê máu tăng)				Suy thận/suy thận cấp thứ phát sau xuất huyết đủ để gây giảm tưới máu
Các rối loạn chung và tình trạng tại vị trí dùng thuốc				

ĐRA
PHÒNG
DIỆ
ANH
HÍ M
★

Sốt ^A , phù ngoại vi, giảm sức mạnh và năng lượng chung (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)	Cảm thấy không khỏe (bao gồm cả khó chịu)	Phù khu trú ^A		
Nghiên cứu thêm				
	Tăng LDH ^A , tăng lipase ^A , tăng amylase ^A			
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 ^A		Già phình mạch máu ^C		
<p>A: quan sát thấy trong dự phòng VTE ở bệnh nhân người lớn trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp hông có chọn lọc</p> <p>B: quan sát thấy trong điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát rất phổ biến ở phụ nữ <55 tuổi</p> <p>C: quan sát thấy không phổ biến trong phòng ngừa biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau ACS (sau can thiệp mạch vành qua da)</p> <p>* Một cách tiếp cận chọn lọc được chỉ định trước để thu thập các biến cố bất lợi đã được áp dụng. Do tỷ lệ các phản ứng ngoại ý không tăng và không có phản ứng ngoại ý mới nào được xác định, dữ liệu nghiên cứu COMPASS không được đưa vào để tính tần suất trong bảng này.</p>				



Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

Do cơ chế tác dụng dược lý, việc sử dụng rivaroxaban có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết tiềm ẩn hoặc xuất huyết ngoài từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào làm dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng (bao gồm cả kết quả tử vong) sẽ khác nhau tùy theo vị trí và mức độ hoặc cường độ xuất huyết và/hoặc thiếu máu. Trong các nghiên cứu lâm sàng, xuất huyết niêm mạc (tức là chảy máu cam, lợi, đường tiêu hóa, đường tiết niệu sinh dục bao gồm cả xuất huyết âm đạo bất thường hoặc tăng kinh nguyệt) và thiếu máu được thấy thường xuyên hơn khi điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Do đó, ngoài việc giám sát lâm sàng đầy đủ, các xét nghiệm hemoglobin/hematocrit có thể có giá trị để phát hiện xuất huyết tiềm ẩn và định lượng mức độ liên quan lâm sàng của xuất huyết ngoài, được đánh giá là phù hợp. Nguy cơ xuất huyết có thể tăng lên ở một số nhóm bệnh nhân nhất định, ví dụ: những bệnh nhân bị tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát được và/hoặc đang điều trị đồng thời ảnh hưởng đến quá trình cầm máu. Xuất huyết kinh nguyệt có thể nhiều hơn và/hoặc kéo dài. Các biến chứng xuất huyết có thể biểu hiện như suy nhược, xanh xao, chóng mặt, nhức đầu hoặc sưng tấy không rõ nguyên nhân, khó thở và sốc không rõ nguyên nhân. Trong một số trường hợp do hậu quả của thiếu máu, các triệu chứng của thiếu máu cục bộ ở tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được quan sát thấy.

Các biến chứng thứ phát đã biết sau xuất huyết nặng như hội chứng chèn ép khoang và suy thận do giảm tưới máu đã được báo cáo đối với rivaroxaban. Do đó, khả năng xuất huyết phải được xem xét khi đánh giá tình trạng bệnh ở bất kỳ bệnh nhân được điều trị kháng đông nào.

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

Hiếm có trường hợp khi dùng quá liều lên tới 600 mg đã được báo cáo mà không có biến chứng xuất huyết hoặc các phản ứng có hại khác. Do sự hấp thụ hạn chế, tác dụng tối đa mà không làm

tăng nồng độ trung bình trong huyết tương được dự đoán ở trên liều điều trị là 50 mg rivaroxaban hoặc cao hơn.

Một tác nhân đảo ngược đặc hiệu (andexanet alfa) đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban đã sẵn có (tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của andexanet alfa).

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

Điều trị xuất huyết

Nếu biến chứng xuất huyết phát sinh ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, nên trì hoãn việc dùng liều rivaroxaban tiếp theo hoặc ngừng điều trị khi thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 đến 13 giờ. Việc điều trị nên được cá nhân hóa tùy theo mức độ nghiêm trọng và vị trí xuất huyết. Điều trị triệu chứng thích hợp có thể được sử dụng khi cần thiết, chẳng hạn như ép cơ học (ví dụ như chảy máu cam nặng), phẫu thuật cầm máu 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 xuất huyết bằng các biện pháp trên, thì có thể sử dụng tác nhân đảo ngược chất ức chế yếu tố Xa đặc hiệu (andexanet alfa), đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban, hoặc có thể cân nhắc thuốc đảo ngược chất đông đặc hiệu, chẳng hạn như chất cô đặc phức hợp prothrombin (PCC), chất cô đặc 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 còn 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 xuất huyết. Tùy thuộc vào tình trạng sẵn có của cơ sở y tế, cần xem xét tư vấn với chuyên gia đông máu trong trường hợp chảy máu nhiều.

Protamine sulphat và vitamin K được cho là không ảnh hưởng đến hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban. Kinh nghiệm sử dụng với axit tranexamic còn ít 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 thể thẩm tách được.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: B01AF01

Cơ chế tác dụng

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

Tác dụng dược lực học

Sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa phụ thuộc vào liều đã được quan sát thấy ở người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban phụ thuộc vào liều lượng có 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. Kết quả 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 thuốc chống đông máu nào khác.

Trong một nghiên cứu dược lý học lâm sàng về sự đảo ngược dược lực học của rivaroxaban ở đối tượng người lớn khỏe mạnh (n = 22), tác động liều đơn (50 IU/kg) của hai loại PCC khác nhau, một là PCC 3 yếu tố (Yếu tố II, IX và X) và một là PCC 4 yếu tố (Yếu tố II, VII, IX và X), đã 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 hình thành thrombin nội sinh so với PCC 4 yếu tố.

Thời gian thomboplastin được hoạt hoá một phần (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 trong thường quy lâm sàng. Tuy nhiên, nếu có chỉ định lâm sàng, nồng độ rivaroxaban có thể được đo bằng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa đã hiệu chuẩn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

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 hoặc lúc no. Uống cùng với thức ăn không làm ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max} 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 với thức ăn.

Dược động học của rivaroxaban xấp xỉ tuyến tính lên đến khoảng 15 mg x 1 lần/ngày. Ở liều cao hơn, rivaroxaban thể hiện sự hấp thu hạn chế hòa tan với sinh khả dụng giảm và tốc độ hấp thu giảm khi tăng liều. Điều này được đánh dấu rõ ràng ở trạng thái đói hơn là ở trạng thái no. Sự thay đổi dược động học của rivaroxaban là trung bình 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. AUC và C_{max} của rivaroxaban dạng hạt được giải phóng ở đoạn gần ruột non đã báo cáo giảm lần lượt 29% và 56% so với viên nén. Sự phơi nhiễm với thuốc giảm hơn nữa khi rivaroxaban được giải phóng ở đoạn xa ruột non, hoặc đại tràng. Do đó, nên tránh hấp thu rivaroxaban ngoài dạ dày vì điều này có thể làm giảm sự hấp thu và liên quan đến mức độ phơi nhiễm của rivaroxaban.

Sinh khả dụng (AUC và C_{max}) cả viên nén tương đương với rivaroxaban 20 mg dùng đường uống dưới dạng viên nén nghiền nát trộn với táo xay nhuyễn, hoặc hỗn dịch trong nước và dùng qua ống thông dạ dày sau bữa ăn lỏng. Với đặc điểm dược động học tỷ lệ thuận với liều của rivaroxaban, kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho những liều rivaroxaban thấp hơn.

Phân bố

Khả năng 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 trung bình với V_{ss} là khoảng 50 lít.

Chuyển hoá và thải trừ

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

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

Rivaroxaban không chuyển đổi là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương của người, không có chất chuyển hóa tuần hoàn chính hoặc có hoạt tính. Với độ thanh thải toàn thân khoảng 10 lít/giờ, 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 dùng đường uống, việc thải trừ bị hạn chế bởi tốc độ hấp thu. Sự thải trừ rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải trong pha cuối từ 5 đến 9 giờ ở người trẻ và với thời gian bán thải trong pha cuối là 11 đến 13 giờ ở người cao tuổi.

Các đối tượng đặc biệt

Giới tính

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

Người lớn tuổi

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

Trọng lượng cơ thể

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

Sắc tộc

Không quan sát thấy sự khác biệt có liên quan trên 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 bị suy gan nhẹ (được phân loại là Child Pugh A) chỉ có những thay đổi nhỏ về dược động học của rivaroxaban (tăng trung bình 1,2 lần AUC của rivaroxaban), gần như tương đương với nhóm chứng khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân xơ gan bị 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 liên kết 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 Xa tăng lên 2,6 ở bệnh nhân suy gan trung bình so với người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài của PT cũng được tăng lên tương tự 2,1 lần. 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 xuất huyết lâm sàng, bao gồm cả bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C.

Suy thận

Có sự tương quan giữa việc gia tăng phơi nhiễm rivaroxaban với sự suy giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua các phép đo độ thanh thải creatinin. Ở những người 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 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, mức độ ức chế tổng thể hoạt động của yếu tố Xa tăng lên lần lượt là 1,5; 1,9 và 2,0 so với những người tình nguyện khỏe mạnh; thời gian kéo dài của PT cũng tăng tương ứng là 1,3; 2,2 và 2,4 lần. Không có dữ liệu ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml/phút.

Do tính liên kết cao với protein huyết tương, rivaroxaban được cho là không thể thâm tách.

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 dược động học ở bệnh nhân



Ở bệnh nhân dùng rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ngày để phòng ngừa biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân ACS, nồng độ trung bình nhân (khoảng dự đoán 90%) vào 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.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Mối quan hệ dược động học/dược lực học (PK / PD) giữa nồng độ rivaroxaban trong huyết tương và một số ngưỡng PD (ức chế yếu tố Xa, PT, aPTT, Heptest) đã được đánh giá sau khi dùng nhiều liều (5 - 30 mg x 2 lần / ngày). Mối quan hệ giữa nồng độ rivaroxaban và hoạt tính yếu tố Xa được mô tả tốt nhất bằng mô hình E_{max}. Đối với PT, mô hình tuyến tính có hệ số chặn thường mô tả dữ liệu tốt hơn. Tùy thuộc vào các thuốc thử PT khác nhau được sử dụng, độ dốc của đồ thị khác nhau đáng kể. Khi sử dụng Neoplastin PT, đường cơ sở PT là khoảng 13 s và độ dốc khoảng 3 đến 4 s/(100 mcg/l). Kết quả phân tích PK/PD trong pha II và III phù hợp với dữ liệu được thiết lập ở các đối tượng khỏe mạnh.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu lực chưa được thiết lập trong các chỉ định ACS và CAD/PAD cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 10 viên ; Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Không sử dụng thuốc đã hết hạn.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT

Dr. Reddy's Laboratories Limited,

Formulations Technical Operations Unit-II, Survey No. 42, 45 & 46, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal Malkajgiri District, Telangana State – 500090, Ấn Độ.

