

Rx



BLOKHEART 10

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Rivaroxaban.....10,0 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, hydroxypropyl methyl cellulose 6cps, cellulose vi tinh thể 101, natri lauryl sulfat, natri croscarmellose, magnesi stearat, PEG 6000, titan dioxyd, sắt oxyd đỏ vừa đủ 1 viên.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim hình tròn, màu hồng nhạt, khum, hai mặt trơn.

Chỉ định

Thuốc được chỉ định để phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối.

Thuốc được chỉ định để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát DVT và PE ở người lớn.

Cách dùng, liều dùng

Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối

Liều khuyến cáo thông thường

Liều khuyến cáo để phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong đại phẫu thuật chính hình là một viên 10 mg hàng ngày.

Thời gian điều trị

Sau khi tiến hành đại phẫu khớp háng, bệnh nhân phải được điều trị trong 5 tuần.

Sau khi tiến hành đại phẫu khớp gối cần phải điều trị trong 2 tuần.

Cách dùng thuốc và khoảng cách liều

Dùng đường uống

Uống 10 mg (1 viên) một lần mỗi ngày.

Có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Liều khởi đầu nên được dùng trong vòng 6-10 giờ sau phẫu thuật, với điều kiện tình trạng cầm máu đã được thiết lập.

Đối với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, có thể nghiền viên ra và trộn với nước hay thức ăn mềm như nước sốt táo ngay trước khi ăn hay uống.

Thuốc được nghiền ra có thể cho qua ống thông dạ dày. Phải đặt ống thông dạ dày trước khi dùng thuốc. Viên thuốc nghiền ra phải được cho vào một lượng nước nhỏ đổ qua ống thông, sau đó dội thêm nước (*xem phần Đặc tính được động học*).

Quên liều

Nếu bệnh nhân quên một liều thuốc, phải uống liều 10 mg (1 viên) ngay khi nhớ ra và ngày hôm sau phải tiếp tục uống thuốc một lần mỗi ngày như lúc trước.

Điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE

Liều khuyến cáo thông thường

Liều khuyến cáo để khởi đầu điều trị DVT và PE cấp là rivaroxaban 15 mg ngày hai lần trong ba tuần đầu tiên, sau đó dùng rivaroxaban 20 mg ngày một lần để tiếp tục điều trị và phòng ngừa DVT và PE tái phát.

Sau khi hoàn tất 6 tháng điều trị DVT và PE, dùng liều rivaroxaban 10 mg ngày một lần hoặc rivaroxaban 20 mg ngày một lần được khuyến cáo sử dụng dựa trên đánh giá nguy cơ tái phát DVT hoặc PE với nguy cơ xuất huyết của mỗi cá nhân.

	Khoảng thời gian	Chế độ liều	Tổng liều hàng ngày
Điều trị và phòng ngừa tái phát DVT hoặc PE	Ngày 1 - 21	15 mg ngày hai lần	30 mg
	Ngày 22 trở đi	20 mg ngày một lần	20 mg
Phòng ngừa tái phát DVT hoặc PE	Sau khi hoàn tất ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE	10 mg ngày một lần hoặc 20 mg ngày một lần	10 mg hoặc 20mg

Liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo là 30 mg trong vòng 3 tuần điều trị đầu tiên.

Trong giai đoạn điều trị tiếp theo, liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo là 20 mg.

Thời gian điều trị

Việc điều trị nên duy trì nếu vẫn còn nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE)

Cách dùng thuốc và khoảng cách liều

Dùng đường uống

Trong 3 tuần đầu tiên điều trị đợt cấp, dùng rivaroxaban hàm lượng 15 mg ngày hai lần.

Sau 3 tuần đầu tiên điều trị, tiếp tục dùng rivaroxaban hàm lượng 20 mg ngày một lần.

Sau ít nhất 6 tháng điều trị, dùng rivaroxaban hàm lượng 10 mg ngày một lần hoặc 20 mg ngày một lần.

Thuốc nên dùng cùng với thức ăn.

Đối với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, có thể nghiền thuốc ra và trộn với nước hay thức ăn mềm như nước sốt táo ngay trước khi ăn hay uống.

Thuốc được nghiền ra có thể cho qua ống thông dạ dày. Phải đặt ống thông dạ dày trước khi dùng thuốc. Viên thuốc nghiền ra phải được cho vào một lượng nước nhỏ đổ qua ống thông, sau đó dội thêm nước (*xem phần Đặc tính dược động học*).

Quên liều

Cần tuân thủ chế độ điều trị đã được thiết lập.

Nếu bỏ lỡ một liều trong giai đoạn điều trị 15 mg ngày hai lần, bệnh nhân nên dùng thuốc ngay lập tức để đảm bảo lượng 30 mg rivaroxaban mỗi ngày. Trong trường hợp này, hai viên 15 mg có thể được uống cùng lúc. Bệnh nhân nên tiếp tục dùng đều đặn 15 mg ngày hai lần theo khuyến cáo vào ngày hôm sau.

Nếu bỏ lỡ một liều trong giai đoạn điều trị ngày một lần, bệnh nhân nên dùng thuốc ngay lập tức để đảm bảo dùng đúng liều khuyến cáo hàng ngày. Bệnh nhân nên tiếp tục dùng đều đặn liều ngày một lần theo khuyến cáo vào ngày hôm sau.

Tất cả các chỉ định Thông tin bổ sung cho bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Chống chỉ định thuốc ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa trên lâm sàng bao gồm những bệnh nhân xơ gan với xếp loại Child Pugh B và C (*xem phần Chống chỉ định*).

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Dữ liệu lâm sàng hạn chế trên những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban huyết tương tăng đáng kể. Vì vậy, nên thận trọng dùng thuốc cho những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

- Để phòng ngừa VTE ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối, không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút) hoặc suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 30- 49 ml/phút).
 - Để điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE, không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút).
 - Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 30- 49 ml/phút) hoặc nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút): bệnh nhân cần dùng 15 mg ngày 2 lần trong 3 tuần đầu tiên. Sau đó khi liều khuyến cáo là 20 mg ngày một lần, nên cân nhắc giảm liều từ 20 mg ngày một lần còn 15 mg ngày một lần nếu đánh giá thấy nguy cơ xuất huyết ở bệnh nhân lớn hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Việc khuyến cáo sử dụng 15 mg dựa trên mô hình dược động học và chưa được nghiên cứu trên lâm sàng.
- Khi liều khuyến cáo là 10 mg ngày một lần, không cần điều chỉnh liều.

Không cần chỉnh liều theo cân nặng cơ thể

Sự khác biệt về dân tộc

Không phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân thuộc các chủng tộc khác nhau

Chống chỉ định

- Bệnh nhân mẫn cảm với rivaroxaban hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang xuất huyết liên quan đến lâm sàng (như xuất huyết nội sọ, xuất huyết tiêu hóa).
- Bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa trên lâm sàng bao gồm những bệnh nhân xơ gan với xếp loại Child Pugh B và C.
- Bệnh nhân có tổn thương hoặc có bệnh lý, nếu được xem là một nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng. Điều này có thể bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, xuất hiện khối u ác tính với nguy cơ xuất huyết cao, gần đây có tổn thương não hoặc cột sống, gần đây có phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt, xuất huyết nội sọ gần đây, được biết hoặc nghi ngờ giãn tĩnh mạch thực quản, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch máu hoặc các bất thường mạch máu lớn trong cột sống hoặc nội sọ.
- Bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc chống đông khác như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, ...), các dẫn xuất heparin (fondaparinux, ...), thuốc chống đông dạng uống (warfarin, dabigatran etexalate, apixaban, ...), trừ các trường hợp đặc biệt trong liệu trình chuyển đổi thuốc kháng đông (xem phần *Cách dùng, liều dùng*) hoặc khi UFH được sử dụng ở liều cần thiết để duy trì catheter động hoặc tĩnh mạch trung tâm mở.
- Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú (xem phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Các thuốc dùng đồng thời

Không sử dụng rivaroxaban cho các bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống nấm nhóm azol tác dụng toàn thân (ví dụ ketoconazol) hoặc các thuốc chống HIV ức chế protease (ví dụ ritonavir). Các thuốc này ức chế mạnh cả CYP 3A4 và P-gp. 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 xuất huyết trên lâm sàng (xem phần *Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

Thuốc chống nấm nhóm azol-fluconazol, một chất ức chế CYP3A4 vừa phải, tuy nhiên ít có tác dụng hơn trên sự phơi nhiễm rivaroxaban và có thể được điều trị phối hợp (xem phần *Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

Suy thận

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

Với bệnh nhân điều trị và dự phòng tái phát DVT, PE nên ngưng điều trị bằng chất đối kháng vitamin K, cho đến khi $INR \leq 2,5$ thì bắt đầu điều trị bằng rivaroxaban.

Khi bệnh nhân chuyển đổi từ VKA sang rivaroxaban, các giá trị INR sẽ tăng giả tạo sau khi uống rivaroxaban. INR này không có giá trị để đo hoạt tính chống đông của rivaroxaban, và vì vậy, không nên sử dụng (*xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

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

Trong quá trình chuyển đổi từ rivaroxaban sang VKA, có thể xảy ra tình trạng kháng đông không đầy đủ. Cần đảm bảo tình trạng kháng đông đầy đủ, liên tục trong bất kỳ quá trình chuyển đổi sang thuốc kháng đông thay thế. Cần lưu ý rằng rivaroxaban có thể góp phần vào việc làm cho giá trị INR tăng lên.

Đối với các bệnh nhân chuyển đổi từ rivaroxaban sang VKA, thì nên dùng đồng thời VKA cho tới khi $INR \geq 2,0$. Trong hai ngày đầu của thời gian chuyển đổi, nên sử dụng liều VKA tiêu chuẩn, tiếp đến là liều VKA dựa trên xét nghiệm INR. Trong trường hợp bệnh nhân dùng cả rivaroxaban và VKA, thì không nên xét nghiệm INR trước 24 h (sau liều dùng rivaroxaban trước đó nhưng trước liều dùng rivaroxaban tiếp theo). Một khi dùng rivaroxaban bị gián đoạn, có thể tiến hành xét nghiệm INR với mức độ đáng tin cậy trong 24 h sau liều dùng cuối cùng (*xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

Chuyển đổi từ các thuốc kháng đông dạng tiêm sang rivaroxaban

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

Chuyển đổi từ rivaroxaban sang các thuốc kháng đông dạng tiêm

Ngưng dùng rivaroxaban và chuyển sang dùng liều đầu tiên thuốc kháng đông đường tiêm vào thời gian mà đáng lẽ sẽ dùng liều rivaroxaban tiếp theo.

Trẻ em

Tính hiệu quả và an toàn của rivaroxaban ở trẻ từ 0 đến 18 tuổi chưa được xác định. Dữ liệu không sẵn có. Do vậy, không nên dùng rivaroxaban cho trẻ dưới 18 tuổi.

Người cao tuổi

Không cần hiệu chỉnh liều theo lứa tuổi (*xem phần Đặc tính dược động học*).

Giới tính

Không cần chỉnh liều theo giới tính

Cân nặng

Thận trọng khi sử dụng rivaroxaban cho bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30-50 ml/phút) có sử dụng đồng thời các thuốc có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (*xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

Nồng độ rivaroxaban huyết tương có thể tăng lên đáng kể ở bệnh nhân suy thận nặng (trung bình gấp 1,6 lần), dẫn tới tăng nguy cơ xuất huyết.

Do còn chưa có đầy đủ dữ liệu lâm sàng, cần thận trọng khi sử dụng rivaroxaban cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30 -15 mL/phút (*xem phần Đặc tính dược động học*).

Không có số liệu lâm sàng về sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <15 mL/phút). Vì vậy không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban cho các bệnh nhân này (*xem phần Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân suy thận nặng hoặc tăng nguy cơ xuất huyết và bệnh nhân đang dùng đồng thời đường toàn thân các thuốc chống nấm nhóm azol hoặc chống HIV nhóm ức chế protease cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của biến chứng xuất huyết sau khi bắt đầu điều trị (*xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

Đều đặn tiến hành kiểm tra thực thể bệnh nhân, quan sát kỹ dẫn lưu vết mổ và định kỳ định lượng hemoglobin.

Phẫu thuật gãy xương khớp háng

Rivaroxaban chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng can thiệp ở bệnh nhân phẫu thuật gãy cổ xương đùi. Vì vậy, rivaroxaban không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân này.

Nguy cơ xuất huyết

Cũng giống như các thuốc chống huyết khối khác, rivaroxaban cần được sử dụng hết sức thận trọng ở bệnh nhân có tăng các nguy cơ xuất huyết như:

- rối loạn đông máu bẩm sinh hoặc mắc phải
- tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được
- bệnh loét đường tiêu hoá đang tiến triển
- bệnh vông mạc do mạch máu
- chứng giãn phế quản hoặc tiền sử xuất huyết phổi

Cần thận trọng ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ảnh hưởng tới sự cầm máu như các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), thuốc chống kết tập tiểu cầu, các thuốc chống huyết khối khác hoặc các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) và các chất ức chế tái hấp thu serotonin norepinephrine (SNRIs) (*xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loét đường tiêu hóa nên xem xét đến điều trị phòng ngừa thích hợp (*xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

Bất cứ trường hợp tụt giảm hemoglobin hoặc giảm huyết áp nào không giải thích được cần phải tìm ra vị trí xuất huyết.

Gây mê trực thần kinh não tủy (ngoài màng cứng/tủy sống)

Khi tiến hành gây mê trực thần kinh não tủy (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống ở bệnh nhân có sử dụng thuốc chống huyết khối để dự phòng biến chứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sẽ có nguy cơ bị khối máu tụ ở tủy sống hoặc ngoài màng cứng dẫn tới chứng liệt kéo dài.

Nguy cơ của các biến chứng này thậm chí còn tăng lên khi đặt catheter ngoài màng cứng hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc có ảnh hưởng tới sự cầm máu. Nguy cơ cũng tăng lên khi bị chấn thương hoặc chọc dò lặp lại tủy sống/ngoài màng cứng.

Cần thường xuyên theo dõi ở bệnh nhân những dấu hiệu và triệu chứng suy giảm thần kinh (ví dụ như tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng bàng quang và đại tràng). Nếu phát hiện có suy giảm thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị kịp thời ngay cho bệnh nhân.

Bác sĩ cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi can thiệp vào trực thần kinh não tủy ở bệnh nhân có dùng thuốc chống đông hoặc phải dùng thuốc chống đông để ngăn ngừa huyết khối.

Không được rút catheter ngoài màng cứng sớm hơn 18 tiếng đồng hồ kể từ lần cuối cùng dùng rivaroxaban.

Nên sử dụng rivaroxaban sớm nhất là 6 giờ sau khi rút catheter.

Nếu xảy ra tổn thương do chọc dò, cần trì hoãn việc sử dụng rivaroxaban tới 24 giờ sau.

Bệnh nhân có van tim nhân tạo

Rivaroxaban không được khuyến cáo điều trị dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân gần đây đã trải qua thay van động mạch chủ qua da (TAVR) dựa trên dữ liệu từ một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so sánh rivaroxaban với một thuốc kháng tiểu cầu (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có van tim nhân tạo khác hoặc các thủ thuật khác liên quan đến van tim; do đó không có dữ liệu cho thấy rivaroxaban đem lại khả năng kháng đông đầy đủ ở những nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân nguy cơ cao với hội chứng kháng phospholipid (APS) có bộ ba kháng thể dương tính

Thuốc không được khuyến cáo trên bệnh nhân có tiền sử bệnh huyết khối đã được chẩn đoán hội chứng kháng phospholipid và liên tục có bộ ba dương tính (kháng phospholipid: kháng đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I) vì việc điều trị bằng rivaroxaban có liên quan đến tăng tỉ lệ tái phát các biến cố huyết khối so với kháng vitamin K (VKA) (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Liều khuyến cáo trước và sau các thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật khác ngoài phẫu thuật chỉnh hình khớp háng và khớp gối

Nếu cần phải có phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn, cần ngừng rivaroxaban 10mg trước can thiệp ít nhất 24 giờ, nếu có thể và dựa trên quyết định lâm sàng của bác sỹ.

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

Sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, cần tiếp tục dùng lại rivaroxaban càng sớm càng tốt khi tình trạng lâm sàng cho phép và khi cầm máu được thiết lập theo quyết định của bác sỹ điều trị (*xem phần Đặc tính dược động học*).

Người cao tuổi

Nguy cơ xuất huyết có thể tăng theo độ tuổi.

Phụ nữ có khả năng mang thai

Chỉ sử dụng thuốc cho phụ nữ có khả năng mang thai có áp dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả.

Kéo dài khoảng QTc

Không quan sát thấy tác dụng kéo dài khoảng QTc khi dùng thuốc.

Thông tin về tá dược

Vì thuốc có chứa lactose nên bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp với dung nạp lactose hoặc galactose (ví dụ như thiếu hụt Lapp lactase hoặc giảm hấp thu glucose-galactose) không nên dùng.

Thuốc chứa ít hơn 1 mmol natri (23mg) mỗi liều, có nghĩa về cơ bản là “không có natri”.

Điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE: Bệnh nhân PE không ổn định về huyết động hoặc bệnh nhân cần điều trị tiêu huyết khối hoặc cắt bỏ phổi

Thuốc không được khuyến cáo thay thế cho heparin không phân đoạn ở những bệnh nhân bị thuyên tắc phổi không ổn định về huyết động hoặc có thể được điều trị huyết khối hoặc cắt bỏ phổi do sự an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập trong các trường hợp lâm sàng này.

Phản ứng trên da

Các phản ứng trên da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/ nhiễm độc hoại tử biểu bì và hội chứng DRESS, đã được báo cáo trong các khảo sát sau khi thuốc được phê duyệt trên thị trường có liên quan đến việc sử dụng rivaroxaban (*xem phần tác dụng không mong muốn của thuốc*). Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất với những phản ứng này ở giai đoạn sớm của quá trình điều trị: trong phần lớn trường hợp, các phản ứng khởi phát trong vòng những tuần đầu tiên điều trị. Nên ngừng rivaroxaban khi gặp sự xuất hiện đầu tiên của

phát ban da nghiêm trọng (ví dụ lan rộng, dữ dội và/ hoặc phỏng rộp) hoặc bất kỳ dấu hiệu mẫn cảm nào khác kết hợp với tổn thương niêm mạc.

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

*** Phụ nữ có thai**

Chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của thuốc trên phụ nữ mang thai.

Trên chuột và thỏ rivaroxaban cho thấy có độc tính đáng kể cho mẹ với các thay đổi rau thai liên quan đến cơ chế tác dụng của thuốc, (ví dụ biến chứng xuất huyết) dẫn đến độc tính sinh sản. Không xác định được khả năng gây quái thai nguyên phát. Do nguy cơ xuất huyết nội sinh và bằng chứng cho thấy thuốc qua được rau thai, nên chống chỉ định sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai.

*** Phụ nữ có khả năng mang thai**

Chỉ sử dụng rivaroxaban cho các phụ nữ có khả năng mang thai có áp dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

*** Phụ nữ cho con bú**

Chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của thuốc trên phụ nữ cho con bú. Ở chuột, rivaroxaban được bài tiết vào sữa.

Vì vậy, chỉ sử dụng thuốc sau khi đã ngừng cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Ngất và chóng mặt đã được báo cáo và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và điều khiển máy móc. Bệnh nhân gặp những tác dụng ngoại ý này không nên lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

*** Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**

Tương tác dược động học

Rivaroxaban được thải trừ chủ yếu theo đường cytochrome P450 (CYP 3A4, CYP 2J2) qua trung gian chuyển hóa tại gan và bài tiết qua thận ở dạng không đổi, liên quan tới hệ thống vận chuyển P-glycoprotein (P-gp) / protein đối kháng ung thư vú (Bcrp)

Ức chế CYP

Rivaroxaban không ức chế CYP 3A4 hoặc bất cứ đồng phân CYP chủ yếu nào khác.

Cảm ứng CYP

Rivaroxaban không gây cảm ứng CYP 3A4 hoặc bất cứ đồng phân CYP chủ yếu nào khác.

Ảnh hưởng tới rivaroxaban

Sử dụng đồng thời rivaroxaban với các thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và P-gp, có thể dẫn tới giảm thải trừ thuốc qua cả gan và thận, do đó sẽ làm tăng đáng kể nồng độ và thời gian tác dụng của thuốc.

Sử dụng đồng thời rivaroxaban và thuốc chống nấm nhóm azol là ketoconazol (400 mg một lần/ngày), một thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và P-gp, làm AUC trung bình ở trạng thái cân bằng của thuốc tăng lên 2,6 lần và làm Cmax trung bình tăng lên 1,7 lần, đồng thời tác dụng dược lực cũng tăng lên đáng kể.

Dùng đồng thời thuốc với ritonavir, thuốc chống HIV nhóm ức chế protease (600 mg, 2 lần/ngày), một thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và P-gp, giá trị trung bình của AUC và Cmax của thuốc, tương ứng tăng lên 2,5 và 1,6 lần, tác dụng dược lực của thuốc cũng tăng lên đáng kể.

Vì vậy không khuyến cáo sử dụng thuốc cho các bệnh nhân đang đồng thời sử dụng theo đường toàn thân các thuốc chống nấm azol như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol hoặc các thuốc chống HIV nhóm ức chế protease (*xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Người ta cho rằng các chất có hoạt tính khác chỉ ức chế một trong các đường thải trừ rivaroxaban, hoặc là CYP 3A4 hoặc là P-gp, sẽ làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương đến một mức độ ít hơn.

Clarithromycin (500 mg, 2lần/ngày), cũng được coi là một thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và ức chế P-gp ở mức trung bình, làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,5 lần và Cmax tăng 1,4 lần. Sự tăng này cũng gần với biên độ biến thiên bình thường của các giá trị AUC và Cmax nên được cho là không có ý nghĩa lâm sàng.

Erythromycin (500 mg, 3lần/ngày), ức chế CYP 3A4 và P-gp ở mức độ trung bình, làm tăng giá trị trung bình của AUC và Cmax của rivaroxaban lên 1,3 lần. Sự tăng này nằm trong giới hạn biên độ biến thiên bình thường của AUC và Cmax nên được cho là không có ý nghĩa lâm sàng.

Trên những đối tượng bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ, erythromycin (500 mg 3 lần/ngày) làm tăng 1,8 lần giá trị trung bình AUC của rivaroxaban và 1,6 lần Cmax khi so sánh với đối tượng bệnh nhân chức năng thận bình thường không sử dụng thuốc đồng thời. Trên những đối tượng bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng 2 lần giá trị trung bình AUC và 1,6 lần Cmax khi so sánh với đối tượng bệnh nhân chức năng thận bình thường không sử dụng thuốc đồng thời (*xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Fluconazol (400 mg mỗi ngày một lần), được coi như chất ức chế CYP 3A4 vừa phải, làm tăng gấp 1,4 lần AUC trung bình và tăng 1,3 lần Cmax trung bình của rivaroxaban. Sự gia tăng này là trong biên độ biến thiên bình thường của AUC, Cmax và được coi như không có nghĩa lâm sàng (*xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Dùng đồng thời rivaroxaban và rifampicin, một thuốc gây cảm ứng CYP 3A4 và P-gp mạnh, làm giảm khoảng 50% AUC trung bình của rivaroxaban, đồng thời làm giảm tác dụng dược

lực của thuốc. Sử dụng đồng thời rivaroxaban với các thuốc cảm ứng mạnh CYP 3A4 khác (ví dụ phenytoin, carbamazepin, phenobarbiton hay St. John's Wort) cũng có thể làm giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương.

Sự giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương được coi là không có thích đáng về mặt lâm sàng đối với những bệnh nhân điều trị bằng liều rivaroxaban 10mg 1 lần/ngày để phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) sau phẫu thuật theo chương trình chỉnh hình khớp háng và khớp gối.

Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP 3A4 mạnh.

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

Tương tác dược lực học

Nhóm thuốc kháng đông

Khi dùng phối hợp enoxaparin (40 mg một liều duy nhất) với rivaroxaban (10 mg một liều duy nhất), đã nhận thấy có tác dụng cộng thêm trên hoạt tính kháng yếu tố Xa nhưng lại không có tác dụng cộng thêm nào trên các xét nghiệm đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng tới dược động học của rivaroxaban.

Do nguy cơ xuất huyết gia tăng, nên cần chú ý bệnh nhân nếu điều trị đồng thời với bất kỳ các thuốc chống đông khác (*xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

NSAIDs/thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Không kéo dài thời gian xuất huyết liên quan lâm sàng sau khi dùng đồng thời rivaroxaban (15mg) và 500 mg naproxen. Tuy nhiên, có thể có những cá thể bệnh nhân có đáp ứng dược lực học mạnh mẽ hơn.

Không quan sát thấy tương tác dược động học hay dược lực học nào có ý nghĩa trên lâm sàng khi sử dụng phối hợp rivaroxaban với 500 mg acetylsalicylic acid.

Clopidogrel (liều khởi đầu 300 mg, sau đó duy trì với liều 75 mg) không gây ra tương tác dược động học (với rivaroxaban 15mg). Tuy nhiên, trên một phân nhóm bệnh nhân có thấy tăng thời gian xuất huyết không tương quan đến kết tập tiểu cầu, nồng độ P-selectin hay các mức độ thụ thể GPIIb / IIIa (*xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cần giám sát chặt chẽ nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng NSAIDs (bao gồm acid acetylsalicylic) và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu bởi vì đây là những thuốc điển hình làm tăng nguy cơ xuất huyết.

SSRIs/SNRIs

Như các thuốc chống đông khác, có thể có khả năng bệnh nhân bị tăng nguy cơ xuất huyết trong trường hợp dùng đồng thời với SSRIs hoặc SNRIs theo như tác dụng đã được báo cáo của các thuốc này trên tiểu cầu. Khi sử dụng đồng thời với rivaroxaban trong nghiên cứu lâm

sàng, tỷ lệ cao hơn đáng kể các biến cố xuất huyết nặng hoặc không nặng liên quan đến lâm sàng đều gặp ở tất cả các nhóm điều trị.

Warfarin

Việc chuyển các bệnh nhân từ sử dụng warfarin (INR 2,0-3,0) sang rivaroxaban (20 mg) hoặc từ rivaroxaban (20 mg) sang warfarin (INR 2,0-3,0) làm tăng thời gian prothrombin/ INR (Neoplastin) nhiều hơn là cộng thêm vào (các giá trị INR đơn lẻ được phát hiện lên đến 12), trong khi đối với những tác động lên aPTT, thì sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa và tiềm năng thrombin nội sinh là cộng thêm vào.

Nếu muốn kiểm tra các tác dụng dược lực của thuốc trong giai đoạn chuyển đổi, thì hoạt tính chống Yếu tố Xa, PiCT, và HepTest có thể được sử dụng vì những thử nghiệm này không bị ảnh hưởng bởi warfarin. Từ ngày thứ 4 sau khi dừng warfarin trở đi, tất cả các xét nghiệm (bao gồm cả PT, aPTT, ức chế hoạt tính của Yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh ảnh hưởng của rivaroxaban (*xem phần Cách dùng, liều dùng*).

Nếu muốn kiểm tra các tác dụng dược lực của warfarin trong thời kỳ chuyển đổi, việc đo lường INR có thể được sử dụng tại nồng độ C_{trough} của rivaroxaban (24 giờ sau khi uống liều rivaroxaban trước đó) vì thử nghiệm này rất ít bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban tại thời điểm này. Không có tương tác dược động học nào được phát hiện giữa warfarin và rivaroxaban.

Thức ăn và các chế phẩm từ sữa

Rivaroxaban 10 mg có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn (*xem phần Đặc tính dược động học*).

Những tương tác thuốc được cho thấy không tồn tại

Không có tương tác dược động học lẫn nhau giữa rivaroxaban và midazolam (cơ chất của CYP 3A4), digoxin (cơ chất của P-glycoprotein) hoặc atorvastatin (cơ chất của CYP 3A4 và P-gp).

Dùng đồng thời với chất ức chế bơm proton omeprazol, chất đối kháng thụ thể H₂ ranitidin, antacid nhôm hydroxide / magiê hydroxide, naproxen, clopidogrel hoặc enoxaparin không ảnh hưởng đến sinh khả dụng và dược động học của rivaroxaban.

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

Tương tác với các thông số xét nghiệm

Các xét nghiệm đo lường thông số đông máu (PT, aPTT, Hep Test®) được cho là sẽ bị ảnh hưởng bởi cơ chế tác dụng của thuốc.

*** Tương kỵ**

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 20 nghiên cứu pha III bao gồm 70.021 bệnh nhân sử dụng rivaroxaban, được liệt kê trong bảng dưới đây:

Bảng 1: Số bệnh nhân nghiên cứu, tổng liều hàng ngày và khoảng thời gian điều trị tối đa trong các nghiên cứu pha III của thuốc

Chỉ định trong các nghiên cứu pha III	Số bệnh nhân*	Tổng liều hàng ngày	Khoảng thời gian điều trị tối đa
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối (RECORD 1-4)	6.097	10 mg	39 ngày
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp phải nhập viện (MAGELLAN)	3.997	10 mg	39 ngày
Điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	6.790	Ngày 1 -21: 30 mg Ngày 22 và sau đó: 20 mg Sau ít nhất 6 tháng: 10 mg hoặc 20 mg	21 tháng
Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim (ROCKET -AF, J-ROCKET)	7.750	20 mg	41 tháng
Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân người lớn sau hội chứng mạch vành cấp (ACS) (ATLAS ACS TIMI 51)	10.225	5 mg hoặc 10 mg tương ứng trong kết hợp với hoặc ASA hoặc ASA cùng với clopidogrel hoặc ticlopidin	31 tháng
Dự phòng đột quỵ, nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch, và	18.244	5 mg dùng kết hợp với 100 mg ASA hoặc 10	47 tháng

dự phòng nhồi máu chi cấp tính và tử vong ở bệnh nhân có bệnh động mạch vành (CAD) hoặc bệnh động mạch ngoại biên (PAD) (COMPASS)		mg đơn trị	
Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở những bệnh nhân bị đột quỵ do tắc mạch không xác định gần đây (NAVIGATE ESUS)	3.562	15 mg ngày một lần	24 tháng
Dự phòng các biến cố VTE có triệu chứng và tử vong liên quan đến VTE trong thời gian 45 ngày sau khi xuất viện ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp phải nhập viện có nguy cơ cao (MARINER)	5.892	10 (hoặc 7,5) mg ngày một lần	45 ngày
Giảm nguy cơ tử vong, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ ở những bệnh nhân bị suy tim và bệnh mạch vành nghiêm trọng sau một đợt suy tim mất bù (COMMANDER HF)	2.499	2,5 mg ngày hai lần kết hợp với ASA 100 mg	42 tháng (hoặc > 1.260 ngày)
Giảm tỷ lệ tích lũy của DVT, PE và VTE liên quan đến tử vong ở bệnh nhân người lớn mắc các loại ung thư khác nhau có nguy cơ VTE cao (CASSINI)	405	10 mg ngày một lần	6,9 tháng (hoặc 207 ngày)
So sánh phác đồ chống huyết khối sử dụng rivaroxaban với phác đồ sử dụng thuốc kháng tiểu cầu sau khi thay van động mạch chủ qua da (TAVR) để tối ưu hóa kết cục lâm sàng (GALILEO)	801	10 mg ngày một lần + ASA liều thấp/sau 90 ngày dùng 10 mg	24 tháng (hoặc 720 ngày)

Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) và dự phòng tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị phác đồ kháng đông tiêu chuẩn (EINSTEIN Junior Phase III)	329	Liều điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể để đạt được mức phơi nhiễm quan sát thấy ở người lớn khi điều trị DVT và PE với 20 mg rivaroxaban ngày 1 lần	12 tháng
Dự phòng các biến cố huyết khối ở bệnh nhân sau thủ thuật tái thông mạch máu chi dưới gần đây do PAD có triệu chứng (VOYAGER PAD)	3.256	2,5 mg ngày hai lần kết với với ASA 100 mg	42 tháng

*Bệnh nhân sử dụng ít nhất một liều rivaroxaban

Bảng 2: Tỷ lệ các biến cố xuất huyết và thiếu máu ở những bệnh nhân đã điều trị với rivaroxaban trong các nghiên cứu pha III đã hoàn tất:

Chỉ định trong các nghiên cứu pha III	Xuất huyết bất kỳ	Thiếu máu
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối (RECORD 1-4)	6,8% bệnh nhân	5,9% bệnh nhân
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp phải nhập viện (MAGELLAN)	12,6% bệnh nhân	2,1% bệnh nhân
Điều trị và dự phòng DVT và PE tái phát (EINSTEIN DVT, -PE, -EXT, -CHOICE)	23% bệnh nhân	1,6% bệnh nhân
Dự phòng đột quy và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim (ROCKET-AF, J-ROCKET)	28 trên 100 bệnh nhân năm	2,5 trên 100 bệnh nhân năm
Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân người lớn sau hội chứng mạch vành cấp (ACS) (ATLAS ACS TIMI 51)	22 trên 100 bệnh nhân năm	1,4 trên 100 bệnh nhân năm
Dự phòng đột quy, nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch, và dự phòng nhồi máu chi cấp tính và tử vong ở bệnh nhân có bệnh	6,7 trên 100 bệnh nhân năm	0,15 trên 100 bệnh nhân năm*

động mạch vành (CAD) hoặc bệnh động mạch ngoại biên (PAD) (COMPASS)		
Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở những bệnh nhân bị đột quỵ do tắc mạch không xác định gần đây (NAVIGATE ESUS)	12,4% bệnh nhân	0,3% bệnh nhân*
Dự phòng các biến cố VTE có triệu chứng và tử vong liên quan đến VTE trong thời gian 45 ngày sau khi xuất viện ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp phải nhập viện có nguy cơ cao (MARINER)	3,0% bệnh nhân	< 0,1% bệnh nhân*
Giảm nguy cơ tử vong, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ ở những bệnh nhân bị suy tim và bệnh mạch vành nghiêm trọng sau một đợt suy tim mất bù (COMMANDER HF)	11,5% bệnh nhân	1,4% bệnh nhân*
Giảm tỷ lệ tích lũy của DVT, PE và VTE liên quan đến tử vong ở bệnh nhân người lớn mắc các loại ung thư khác nhau có nguy cơ VTE cao (CASSINI)	23,2% bệnh nhân	14,1% bệnh nhân*
So sánh phác đồ chống huyết khối sử dụng rivaroxaban với phác đồ sử dụng thuốc kháng tiểu cầu sau khi thay van động mạch chủ qua da (TAVR) để tối ưu hóa kết cục lâm sàng (GALILEO)	25,6% bệnh nhân	2,4% bệnh nhân*
Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) và dự phòng tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị phác đồ kháng đông tiêu chuẩn (EINSTEIN Junior Phase III)	39,5% bệnh nhân	4,6% bệnh nhân
Dự phòng các biến cố huyết khối ở bệnh nhân sau thủ thuật tái thông mạch máu chi dưới gần đây do PAD có triệu chứng (VOYAGER PAD)	(16,9% bệnh nhân) 8,38 trên 100 bệnh nhân năm	(1,5% bệnh nhân*) 0,74 trên 100 bệnh nhân năm*

* Phương pháp tiếp cận chọn lọc xác định trước để thu thập biến cố bất lợi đã được áp dụng.

Do phương thức tác dụng dược lý, thuốc có thể đi kèm với tăng nguy cơ xuất huyết tiềm ẩn hoặc rõ ràng từ bất kỳ mô và cơ quan có thể dẫn đến thiếu máu hậu xuất huyết. Nguy cơ xuất huyết có thể tăng trong một số các nhóm bệnh nhân, ví dụ bệnh nhân tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được và/hoặc dùng đồng thời thuốc ảnh hưởng đến sự cầm máu (*xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Các dấu hiệu, triệu chứng, và mức độ nghiêm trọng (bao gồm cả kết quả tử vong) sẽ thay đổi theo vị trí và mức độ hay phạm vi xuất huyết và/hoặc thiếu máu (*xem phần Quá liều và cách xử trí*).

Biến chứng xuất huyết có thể biểu hiện như suy yếu, tái xanh, choáng váng, nhức đầu hoặc sưng tấy, khó thở và sốc không giải thích được. Trong một số trường hợp là một hậu quả của thiếu máu, các triệu chứng của thiếu máu cục bộ tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được quan sát.

Các biến chứng thứ cấp đã biết đến của việc xuất huyết nặng như hội chứng khoang và suy thận do giảm tưới máu đã được báo cáo cho thuốc. Do đó, khả năng xuất huyết nên được xem xét trong việc đánh giá các điều kiện trong bất cứ bệnh nhân điều trị thuốc chống đông máu nào.

*** Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn**

Các tần suất của ADRs báo cáo với thuốc ở bệnh nhân người lớn và trẻ em được tóm tắt trong bảng dưới đây. Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Tần suất được xác định như sau:

- Rất thường gặp ($\geq 1/10$),
- Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$),
- Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$),
- Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$),

Bảng 3: Tất cả các phản ứng thuốc trong thời gian điều trị được báo cáo ở những bệnh nhân trong các nghiên cứu giai đoạn III (cộng dồn từ RECORD 1-4, ROCKET, J ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (DVT/PE/Extension/CHOICE) và COMPASS*, NAVIGATE ESUS* MARINER*, COMMANDER HF*, CASSINI*, GALILEO*, trong hai nghiên cứu pha II và một nghiên cứu pha III EINSTEIN Junior ở trẻ em, và VOYAGER PAD*)

Nhóm hệ cơ quan (MedDRA)	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Thiếu máu (bao gồm cả thông số xét nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu (Bao gồm tăng số lượng tiểu cầu) ^A	
Rối loạn tim		Nhịp tim nhanh	

Rối loạn mắt	Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)		
Rối loạn tiêu hóa	Xuất huyết nướu răng Xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm cả xuất huyết trực tràng) Đau bụng và dạ dày ruột Khó tiêu Buồn nôn Táo bón [^] Tiêu chảy Nôn [^]	Khô miệng	
Rối loạn chung và bệnh tại chỗ uống thuốc	Sốt [^] Phù ngoại vi Giảm sức lực và năng lượng (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)	Cảm giác không khỏe (bao gồm khó chịu)	Phù cục bộ [^]
Rối loạn gan – mật		Suy gan	Vàng da
Rối loạn hệ thống miễn dịch		Phản ứng dị ứng Viêm da dị ứng	
Thương tích, ngộ độc và các biến chứng sau thủ thuật	Xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật, và xuất huyết vết thương) đụng dập	Dịch tiết ra từ vết thương [^]	Giã phình mạch
Các xét nghiệm	Tăng transaminase	Tăng bilirubin Tăng phosphatase kiềm trong máu [^] Tăng LDH [^] Tăng lipase [^] Tăng amylase [^] Tăng GGT [^]	

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Đau ở đầu chi ^A	Tụ máu khớp	Xuất huyết cơ
Rối loạn hệ thần kinh	Choáng váng Nhức đầu	Xuất huyết nội sọ và não Sự bất tỉnh	
Rối loạn thận và tiết niệu	Xuất huyết đường tiết niệu sinh dục (bao gồm cả tiểu máu và rong kinh ^B) Suy thận (bao gồm tăng creatinin máu, tăng urê tăng) ^A		
Rối loạn đường hô hấp	Chảy máu cam Ho ra máu		
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa (bao gồm cả trường hợp không phổ biến của bệnh ngứa toàn thân) Phát ban Bầm xuất huyết dưới da Xuất huyết ở da và dưới da	Chứng mày đay	
Rối loạn mạch	Hạ huyết áp Tụ máu		

^A quan sát sau phẫu thuật chỉnh hình chi dưới

^B quan sát thấy trong điều trị VTE rất phổ biến ở phụ nữ <55 tuổi

^C quan sát không thường xuyên trong trị liệu ACS (sau khi can thiệp qua da)

* Phương pháp tiếp cận chọn lọc xác định trước để thu thập biến cố bất lợi đã được áp dụng. Tỷ lệ gặp các ADR không tăng và không có ADR mới được ghi nhận từ dữ liệu nghiên cứu pha III trên người lớn đã được phân tích.

Các khảo sát sau khi thuốc đưa ra thị trường

Các phản ứng ngoại ý dưới đây được ghi nhận cùng với thời gian thuốc lưu hành trên thị trường.

Các rối loạn hệ thống miễn dịch: Phù mạch và phù dị ứng

Các rối loạn đường mật của gan: Tắc mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan)

Các rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: Giảm tiểu cầu

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sự hướng dẫn của nhân viên y tế khi gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí

Một số ít trường hợp quá liều lên đến 1960 mg đã được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, cần quan sát cẩn thận biến chứng xuất huyết hoặc phản ứng bất lợi khác ở bệnh nhân. Do sự hấp thu bị hạn chế, nên hiệu quả ở mức tối đa mà không có thêm sự gia tăng phơi nhiễm trong huyết tương trung bình có thể xảy ra ở liều trên điều trị 50 mg hoặc cao hơn.

Việc sử dụng than hoạt tính làm giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban có thể được xem xét. Do rivaroxaban gắn với protein huyết tương cao nên có thể không thẩm tách được.

Xử trí xuất huyết

Nếu một biến chứng xuất huyết xảy ra ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, thì cần trì hoãn việc uống thuốc tiếp theo hoặc cần ngưng điều trị thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán hủy khoảng 5 đến 13 giờ. Xử trí cho từng cá nhân 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 nén ép cơ học (ví dụ như, đối với chảy máu cam nặng), cầm máu phẫu thuật với các thủ thuật kiểm soát xuất huyết, truyền dịch và hỗ trợ về huyết động học, 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) hoặc tiểu cầu.

Nếu xuất huyết không thể kiểm soát được bằng các biện pháp trên, thì việc dùng một chất tiền đông máu đặc hiệu, chẳng hạn như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin cô đặc được hoạt hóa (APCC), tái tổ hợp yếu tố VIIa (r-FVIIa), hoặc andexanet alfa, một tác nhân đảo ngược ức chế yếu tố Xa đặc hiệu cần được xem xét nếu có sẵn. Tuy nhiên, hiện nay kinh nghiệm lâm sàng còn rất hạn chế với việc sử dụng các sản phẩm này trên những người đang dùng rivaroxaban (xem phần *Đặc tính Dược lực học*).

Protamine sulfat và vitamin K sẽ không được xem là có ảnh hưởng đến hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban.

Kinh nghiệm còn hạn chế với axit tranexamic và không có kinh nghiệm với axit aminocaproic và aprotinin ở người dùng rivaroxaban. Không có lý do khoa học cho lợi ích cũng như kinh nghiệm với desmopressin cầm máu toàn thân trên những người dùng rivaroxaban.

Đặc tính dược lực học

Nhóm thuốc trị liệu: Chất ức chế trực tiếp yếu tố Xa

Mã ATC: B01AF01

*** Cơ chế tác dụng**

Rivaroxaban là một chất ức chế chọn lọc cao và trực tiếp yếu tố Xa dùng theo đường uống. Sự hoạt hoá yếu tố X thành yếu tố Xa (FXa) thông qua các con đường nội sinh và ngoại sinh giữ vai trò trung tâm trong dòng thác đông máu.

*** Tác dụng dược lực**

Sự ức chế hoạt tính của Yếu tố Xa phụ thuộc liều đã được quan sát thấy 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 hoá 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 hoá 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.

Không cần thiết phải theo dõi các tham số đông máu trong điều trị lâm sàng thường quy với rivaroxaban.

Tuy nhiên, khi có chỉ định trên lâm sàng, nồng độ của rivaroxaban có thể được đo bằng các xét nghiệm định lượng yếu tố kháng Xa.

Đặc tính dược động học

*** Hấp thu và sinh khả dụng**

Rivaroxaban hấp thu nhanh với nồng độ tối đa (Cmax) khoảng 2-4 giờ sau khi uống thuốc. Sự hấp thu theo đường uống của rivaroxaban là gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống khá cao (80 - 100%) đối với liều thuốc viên 10 mg, bất kể điều kiện nhịn đói/ hay đã ăn. Dùng đồng thời với thức ăn không làm ảnh hưởng tới AUC hay Cmax của rivaroxaban ở liều 10mg. Thuốc có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn (*xem phần Cách dùng, liều dùng*).

Tính biến thiên về dược động học của rivaroxaban ở mức vừa phải với tính biến thiên giữa các cá thể (CV%) giới hạn từ 30% đến 40%.

Trong trường hợp dùng rivaroxaban qua con đường khác (ví dụ nghiền thuốc ra và đưa qua ống thông dạ dày), tránh đưa rivaroxaban đến đoạn xa hơn dạ dày vì điều này sẽ làm giảm sự hấp thu và phơi nhiễm thuốc.

Tính sinh khả dụng (AUC và Cmax) tương tự đối với viên rivaroxaban 20 mg nghiền ra và trộn vào nước sốt táo hoặc nước dùng đường uống qua ống thông dạ dày tiếp theo sau đó là bữa ăn lỏng so với uống toàn viên thuốc. Do đặc tính dược động học tương ứng với liều có

thể dự đoán được của rivaroxaban, nên tính sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho liều rivaroxaban thấp hơn.

*** Phân bố**

Thuốc gắn kết cao với protein huyết tương người, khoảng 92% tới 95%, chủ yếu với thành phần albumin. Thể tích phân bố ở mức vừa phải với giá trị Vss khoảng 50L.

*** Chuyển hoá và thải trừ**

Khoảng 2/3 liều rivaroxaban uống vào bị thoái biến do chuyển hoá, 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 hoá 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 amid là các vị trí sinh chuyển hoá 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 hoá là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người không có chất chuyển hoá tuần hoàn chủ yếu hoặc có hoạt tính nào. Với độ thanh thải cơ thể khoảng 10 l/h, 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.

*** Người cao tuổi**

Nồng độ thuốc trong huyết tương bệnh nhân cao tuổi cao hơn so với ở bệnh nhân trẻ tuổi với các giá trị AUC trung bình cao hơn khoảng 1,5 lần, chủ yếu là do giảm độ thanh thải qua thận và toàn phần (xem phần Cách dùng, liều dùng).

*** Giới tính**

Không có khác biệt về dược động học trên lâm sàng giữa bệnh nhân nam và nữ (xem phần Cách dùng, liều dùng).

*** Cân nặng**

Những bệnh nhân ở những thái cực trọng lượng cơ thể khác nhau (<50 kg so với >120 kg) chỉ có ảnh hưởng rất ít đến nồng độ thuốc rivaroxaban trong huyết tương (< 25%) (xem phần Cách dùng, liều dùng).

*** Trẻ em (từ lúc sinh ra cho tới 16 hoặc 18 tuổi tùy thuộc luật ở nước sở tại)**

Chưa xác định được hiệu quả và tính an toàn cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi (xem phần Cách dùng, liều dùng).

*** Khác biệt về dân tộc**

Không có sự khác biệt trên lâm sàng giữa các dân tộc người da trắng, Mỹ - Phi, Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha, Nhật Bản hay Trung Quốc liên quan đến dược động học và dược lực học của thuốc (*xem phần Cách dùng, liều dùng*).

*** Suy gan**

Ảnh hưởng của suy gan tới dược động học của rivaroxaban đã được nghiên cứu trên các bệnh nhân được phân loại theo xếp loại Child Pugh, một quy trình chuẩn trong nghiên cứu phát triển về lâm sàng. Mục đích cơ bản của xếp loại Child Pugh là để đánh giá tiên lượng của bệnh gan mạn tính, chủ yếu là xơ gan. Ở những bệnh nhân được dự định điều trị chống đông, thì khía cạnh quan trọng của suy gan là giảm tổng hợp các yếu tố đông máu bình thường tại gan. Do vấn đề này chỉ được đánh giá thông qua một trong số 5 chỉ số lâm sàng/sinh hoá cấu thành hệ thống phân loại Child Pugh, nên nguy cơ xuất huyết của bệnh nhân có thể không tương quan chặt chẽ tới cách thức xếp loại này. Vì vậy quyết định điều trị chống đông cho bệnh nhân sẽ độc lập với mức độ xếp loại Child Pugh.

Rivaroxaban chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu dẫn tới các nguy cơ xuất huyết trên lâm sàng.

Bệnh nhân xơ gan với tổn thương gan nhẹ (phân loại Child Pugh A) chỉ bị thay đổi rất ít về dược động học của rivaroxaban (AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,2 lần), gần như có thể so sánh với nhóm chứng khỏe mạnh. Không nhận thấy có sự khác biệt về đặc tính dược lực học giữa các nhóm này.

Ở bệnh nhân xơ gan với tổn thương gan trung bình (phân loại Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban tăng lên đáng kể, gấp 2,3 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh, do độ thanh thải của thuốc bị giảm đáng kể, cho thấy bệnh gan nghiêm trọng. AUC của phần thuốc tự do tăng lên 2,6 lần. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan nặng.

Sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa tăng lên với hệ số 2,6 khi so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh, sự kéo dài thời gian PT cũng tăng lên tương tự với hệ số 2,1. Bệnh nhân suy gan trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban, dẫn tới mối tương quan PK/PD giữa nồng độ thuốc và PT tăng độc đứng hơn.

Hiện không có dữ liệu trên bệnh nhân Child Pugh C (*xem phần Cách dùng, liều dùng và Chống chỉ định*).

*** Suy thận**

Sự phơi nhiễm rivaroxaban tăng lên, tương quan nghịch đảo với sự suy giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua độ thanh thải creatinin.

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($\text{CrC} \leq 80\text{-}50\text{ mL/phút}$), trung bình (CrC từ $50\text{-}30\text{ mL/phút}$) hoặc nặng (CrC từ $30\text{-}15\text{ mL/phút}$), nồng độ rivaroxaban huyết tương (AUC) tăng lên gấp 1,4; 1,5

và 1,6 lần so với trên người tình nguyện khỏe mạnh (xem phần Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Sự tăng tương ứng của hiệu quả được lực học rõ ràng hơn (xem phần Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa hoặc nặng, hoạt tính ức chế yếu tố Xa nói chung tăng lên với hệ số tương ứng là 1,5; 1,9 và 2,0 khi so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh; kéo dài PT cũng tăng tương tự với hệ số tương ứng là 1,3; 2,2 và 2,4.

Không có dữ liệu trên bệnh nhân với CrC <15 mL/phút.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml/phút. Sử dụng thận trọng rivaroxaban trên bệnh nhân suy thận nặng có độ thanh thải creatinin 15-30 ml/phút (xem phần Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

*** Dữ liệu dược động học ở bệnh nhân**

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban để phòng ngừa VTE 10 mg ngày một lần, nồng độ trung bình hình học (khoảng dự đoán 90%) 2 - 4 giờ và khoảng 24 giờ sau liều (đại diện xấp xỉ cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng thời gian dùng thuốc) tương ứng là 101 (7 - 273) và 14 (4 - 51) mcg/l.

*** Mỗi 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 tiêu chí về dược lực học (ức chế yếu tố Xa, PT, aPTT, Heptest) đã được đánh giá sau khi dùng một khoảng rộng các liều (5 - 30 mg ngày hai lần). Mối quan hệ giữa nồng độ rivaroxaban và hoạt độ yếu tố Xa được mô tả tốt nhất bằng mô hình Emax. Đối với PT, mô hình tuyến tính có điểm cắt thường mô tả dữ liệu tốt hơn. Tùy thuộc vào các thuốc thử PT khác nhau được sử dụng, hệ số góc khác nhau đáng kể. Khi sử dụng Neoplastin PT, PT cơ sở là khoảng 13 giây và hệ số góc khoảng 3 đến 4 giây / (100 mcg/l). Kết quả phân tích PK/PD trong nghiên cứu pha II và III phù hợp với dữ liệu được thiết lập ở các đối tượng khỏe mạnh. Ở bệnh nhân, yếu tố Xa và PT cơ sở bị ảnh hưởng bởi phẫu thuật dẫn đến sự khác biệt về hệ số góc giữa nồng độ-PT giữa ngày sau phẫu thuật và trạng thái ổn định.

Quy cách đóng gói: Hộp 1 vi, 3 vi, 10 vi x 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất, ngày sản xuất và hạn sử dụng xem trên bao bì chính của sản phẩm.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

Nhà sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MEDIPHARCO

Địa chỉ: 08 Nguyễn Trường Tộ, phường Phước Vĩnh, thành phố Huế, tỉnh Thừa Thiên Huế
Điện thoại: 19001010 - 0234.3837731 *Fax: 0234.3826077

Ngày 23 tháng 12 năm 2024

Người phê duyệt
TỔNG GIÁM ĐỐC



Nguyễn Văn Vàng