

Rx



**RIVATER 20**



**Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**  
**Đề xa tầm tay trẻ em**  
**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**

**THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Rivaroxaban.....20 mg

*Thành phần tá dược:* Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose 101, hydroxypropyl methylcellulose 5 cps, sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, opadry red 04F550009 (HPMC 2910, titanium dioxide, macrogol, iron oxide red).

**DẠNG BÀO CHẾ:**

Viên nén bao phim.

Viên nén bao phim, hình tròn, màu đỏ nâu, một mặt viên có chữ "R", một mặt có số "20", cạnh và thành viên láng lặn.

**CHỈ ĐỊNH:**

RIVATER 20 được chỉ định để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh lý van tim có một số yếu tố nguy cơ hoặc nhiều hơn như: suy tim, tăng huyết áp,  $\geq 75$  tuổi, đái tháo đường, tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu hoại tử cục bộ thoáng qua.

RIVATER 20 được chỉ định điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa DVT và PE tái phát.

**LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:**

**Liều dùng:**

***Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ (SPAF)***

Liều khuyến cáo là 20 mg ngày một lần, đó cũng là liều tối đa được khuyến cáo.

Việc điều trị với rivaroxaban nên được tiếp tục trong thời gian dài với điều kiện lợi ích về dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân là vượt trội so với nguy cơ xuất huyết (*xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*).

**Quên liều**

Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc thì nên uống rivaroxaban ngay khi nhớ ra và tiếp tục uống ngày 1 lần theo khuyến cáo vào ngày tiếp theo.

Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày để bù cho liều thuốc đã quên không uống.

### **Điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE**

Liều khuyến cáo cho việc bắt đầu điều trị DVT hoặc PE là 15 mg hai lần mỗi ngày trong 3 tuần đầu tiên, tiếp theo sau là 20 mg một lần mỗi ngày để tiếp tục điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE, được chỉ ra trong bảng sau:

	<b>Chế độ liều</b>	<b>Liều tối đa hàng ngày</b>
Ngày 1 - 21	15 mg hai lần mỗi ngày	30 mg
Ngày 22 và những ngày sau đó	20 mg một lần mỗi ngày	20 mg

Thời gian điều trị nên được đánh giá cẩn thận về lợi ích điều trị so với nguy cơ xuất huyết tùy từng cá nhân (*xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*). Thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) nên dựa vào các yếu tố nguy cơ nhất thời (ví dụ: phẫu thuật, chấn thương, bất động gân dây) và thời gian điều trị dài hơn nên dựa vào các yếu tố nguy cơ thường trực hoặc bệnh nhân bị DVT hoặc PE không có yếu tố khởi phát.

#### **Quên liều**

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

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

#### **Chuyển từ kháng vitamin K (VKA) sang rivaroxaban**

Với bệnh nhân điều trị dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, nên ngừng việc điều trị VKA và bắt đầu với rivaroxaban khi chỉ số INR  $\leq 3$ ,

Với bệnh nhân điều trị và phòng ngừa tái phát DVT, PE nên ngừng điều trị với VKA và bắt đầu với rivaroxaban khi chỉ số INR  $\leq 2,5$ .

Khi chuyển từ VKA sang rivaroxaban, chỉ số INR sẽ tăng giả sau khi uống rivaroxaban. Chỉ số INR không có giá trị đo lường hoạt tính chống đông của rivaroxaban, và như vậy không nên sử dụng (*xem phần "Tương tác, tương kỵ của thuốc"*).

#### **Chuyển từ rivaroxaban sang các thuốc kháng vitamin K**

Có khả năng chống đông không đầy đủ trong thời gian chuyển tiếp từ rivaroxaban sang VKA. Cần đảm bảo chống đông đầy đủ liên tục trong bất kỳ thời gian chuyển tiếp sang thuốc chống đông thay thế khác. Cần lưu ý rằng rivaroxaban có thể góp phần làm tăng chỉ số INR.

Ở bệnh nhân chuyển từ rivaroxaban sang VKA, nên sử dụng đồng thời rivaroxaban và VKA cho tới khi chỉ số INR  $\geq 2,0$ . Trong hai ngày đầu của giai đoạn chuyển đổi thuốc, liều VKA điều chỉnh theo test INR được sử dụng sau liều chuẩn VKA. Khi bệnh nhân sử dụng đồng thời rivaroxaban và VKA, nên kiểm tra chỉ số INR trước liều kế tiếp của rivaroxaban nhưng phải sau 24 giờ so với liều trước đó. Khi ngừng sử dụng rivaroxaban, tiến hành xét nghiệm INR 24 giờ sau

liều cuối cùng để có kết quả tin cậy (xem phần "Tương tác, tương kỵ của thuốc"; "Liều dùng, cách dùng").

#### **Chuyển từ các thuốc chống đông đường tiêm sang rivaroxaban**

Ở bệnh nhân hiện đang sử dụng thuốc chống đông đường tiêm, ngừng sử dụng các thuốc chống đông đường tiêm và nên bắt đầu uống rivaroxaban 0 đến 2 giờ trước lần dùng tiếp theo của thuốc tiêm (ví dụ: các thuốc heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc ở thời điểm ngừng các thuốc truyền tĩnh mạch liên tục (ví dụ: heparin không phân đoạn truyền tĩnh mạch).

#### **Chuyển từ rivaroxaban sang các thuốc chống đông đường tiêm**

Ngừng uống rivaroxaban và bắt đầu liều đầu tiên thuốc chống đông đường tiêm vào thời điểm dùng liều rivaroxaban tiếp theo.

#### **Dân số đặc biệt**

##### **Suy thận**

Dữ liệu lâm sàng hạn chế ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine 15-29 ml/phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban huyết tương tăng lên đáng kể. Vì vậy nên thận trọng khi dùng rivaroxaban ở những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban trên những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine CrCl < 15 ml/phút (xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"; "Dược động học"). Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinine 30-49 ml/phút) hoặc nặng (độ thanh thải creatinine 15-29 ml/phút) liều khuyến cáo được áp dụng như sau:

- Trong dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim (SPAF), liều khuyến cáo là 15 mg ngày một lần (xem phần "Dược động học").
- Trong điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE: Bệnh nhân nên được điều trị 15 mg ngày hai lần trong 3 tuần đầu tiên. Sau đó, liều khuyến cáo là 20 mg ngày một lần. Nên cân nhắc giảm liều từ 20 mg ngày một lần xuống 15 mg ngày một lần nếu nguy cơ xuất huyết được đánh giá là nhiều hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Liều khuyến cáo 15 mg là dựa vào các thông số nghiên cứu dược động học và chưa được nghiên cứu ở đối tượng lâm sàng này (xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc", "Dược lực học", "Dược động học").

Không cần điều chỉnh liều nếu rivaroxaban được dùng ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 50-80 ml/phút) (xem phần "Dược động học").

##### **Suy gan**

Chỉ định rivaroxaban ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu và nguy cơ xuất huyết có liên quan về mặt lâm sàng bao gồm các bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem phần "Chỉ định", "Dược động học").

##### **Người già**

Không cần chỉnh liều (xem phần "Dược động học").

##### **Cân nặng cơ thể**

Không cần chỉnh liều (xem phần "Dược động học").

### **Giới**

Không cần chỉnh liều (*xem phần "Dược động học"*).

### **Trẻ em**

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 0-18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu. Vì vậy, rivaroxaban không được khuyến cáo cho trẻ dưới 18 tuổi.

### **Bệnh nhân cần chuyển nhịp**

Rivaroxaban có thể được bắt đầu hoặc tiếp tục trên những bệnh nhân cần chuyển nhịp.

Đối với bệnh nhân chuyển nhịp dựa vào siêu âm qua thực quản mà không được điều trị kháng đông trước đó, thì rivaroxaban nên được bắt đầu ít nhất 4 giờ trước chuyển nhịp để đảm bảo hiệu quả kháng đông đầy đủ (*xem phần "Dược lực học", "Dược động học"*). Nên tìm hiểu xem bệnh nhân có sử dụng rivaroxaban như trong đơn thuốc trước khi chuyển nhịp hay không cho tất cả các bệnh nhân. Việc quyết định khởi đầu và liệu trình điều trị nên được dựa vào các hướng dẫn điều trị kháng đông ở bệnh nhân chuyển nhịp.

### **Cách dùng:**

Dùng đường uống.

Thuốc nên được uống cùng với thức ăn (*xem phần "Dược động học"*).

Đối với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, thì có thể nghiền viên thuốc rivaroxaban và trộn với nước hay thức ăn mềm như nước táo ngay trước khi dùng và được dùng qua đường uống. Sau khi uống viên rivaroxaban 15 mg hay rivaroxaban 20 mg được nghiền ra, thì nên tiếp ngay sau với thức ăn. Viên rivaroxaban nghiền ra có thể được cho qua ống thông dạ dày sau khi chắc chắn việc đặt ống thông đúng. Viên thuốc nghiền ra phải được dùng với một lượng nước nhỏ qua ống thông dạ dày sau đó được đổ thêm nước. Sau khi uống viên rivaroxaban 15 mg hay rivaroxaban 20 mg được nghiền ra, thì nên tiếp ngay sau với nuôi ăn qua đường ruột (*xem phần "Dược động học"*).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

Chống chỉ định rivaroxaban ở bệnh nhân mẫn cảm với rivaroxaban hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc (*xem phần "Dược lực học"*).

Chống chỉ định rivaroxaban ở bệnh nhân đang xuất huyết liên quan lâm sàng (như xuất huyết nội sọ, xuất huyết tiêu hoá) (*xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*).

Chống chỉ định rivaroxaban ở bệnh nhân đang được điều trị với các thuốc chống đông khác (ví dụ heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin,...) các dẫn xuất heparin (fondaparinux,...), các thuốc chống đông dạng uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban,...) ngoại trừ các trường hợp cụ thể trong giai đoạn chuyển từ một thuốc chống đông này sang một thuốc chống đông khác (*xem phần "Liều dùng, cách dùng"*) hoặc khi UFH được cho ở liều cần thiết để duy trì việc mở ống thông động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm (*xem phần "Tương tác, tương kỵ của thuốc"*).

Chống chỉ định rivaroxaban ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có liên quan về mặt lâm sàng kể cả những bệnh nhân xơ gan với xếp loại Child Pugh B và C.

Chống chỉ định rivaroxaban ở phụ nữ có thai và trong thời gian nuôi con bằng sữa mẹ.

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

### Nguy cơ xuất huyết

Cũng giống như các thuốc chống đông khác, những bệnh nhân sử dụng rivaroxaban phải được quan sát cẩn thận đối với các dấu hiệu xuất huyết. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng trong những chứng bệnh có gia tăng nguy cơ xuất huyết. Phải ngừng dùng rivaroxaban nếu có xuất huyết xảy ra.

Trong những nghiên cứu lâm sàng, những xuất huyết niêm mạc (như chảy máu cam, lợi, tiêu hóa, niệu sinh dục) và thiếu máu thường được thấy nhiều hơn trong thời gian điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Vì vậy, ngoài theo dõi lâm sàng đầy đủ, thì các test xét nghiệm haemoglobin/haematocrit có thể có giá trị phát hiện xuất huyết bị che lấp, khi được đánh giá thích đáng.

Vài phân nhóm bệnh nhân, như được trình bày chi tiết dưới đây, có nguy cơ xuất huyết gia tăng. Những bệnh nhân này phải được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của các biến chứng xuất huyết và thiếu máu một cách cẩn thận sau khi bắt đầu điều trị (*xem phần "Tác dụng không mong muốn của thuốc"*).

Bất kỳ sự tụt giảm haemoglobin hay huyết áp không giải thích được phải tìm kiếm vị trí xuất huyết. Mặc dù điều trị với rivaroxaban không cần phải theo dõi thường quy sự phơi nhiễm thuốc, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo lường với xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa được chuẩn định có thể có ích lợi trong những trường hợp ngoại lệ mà sự am hiểu về phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp cho những quyết định về lâm sàng, ví dụ: quá liều và phẫu thuật cấp cứu (*xem phần "Dược lực học", "Dược động học"*).

### Các yếu tố xuất huyết khác

Tương tự như các thuốc chống huyết khối khác, cẩn thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở các 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 loét đường tiêu hoá đang tiến triển
- Loét đường tiêu hóa gần đây
- Bệnh lý võng mạc do mạch máu
- Xuất huyết nội sọ hoặc xuất huyết não gần đây
- Bất thường mạch máu trong tủy sống hoặc trong não
- Phẫu thuật não, tủy sống hoặc nhãn khoa gần đây
- Giãn phế quản hoặc tiền sử xuất huyết phổi

Cần theo dõi bệnh nhân nếu bệnh nhân đang dùng đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu – đông máu như các thuốc chống viêm không phải steroid (NSAID), thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc các thuốc chống huyết khối khác. Xem xét điều trị dự phòng xuất huyết trên bệnh nhân có nguy cơ loét đường tiêu hóa (*xem phần "Tương tác, tương kỵ của thuốc"*).

Phải tìm ra vị trí xuất huyết khi haemoglobin hoặc huyết áp giảm không giải thích được.

### Phẫu thuật và can thiệp

Khi cần tiến hành các thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên ngừng điều trị bằng rivaroxaban tối thiểu 24 giờ trước khi thực hiện can thiệp nếu có thể và dựa trên sự đánh giá lâm sàng của bác sĩ.

Nếu không thể trì hoãn việc thực hiện thủ thuật, thì nên đánh giá sự tăng nguy cơ xuất huyết với tính cấp thiết của can thiệp.

Sau khi tiến hành các thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên bắt đầu sử dụng lại rivaroxaban ngay khi có thể miễn là tình trạng lâm sàng cho phép và quá trình cầm máu đầy đủ đã được thiết lập.

### Gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống)

Khi gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để ngăn chặn biến chứng huyết khối có nguy cơ bị tụ máu tủy sống hoặc ngoài màng cứng có thể dẫn đến liệt lâu dài.

Nguy cơ này thậm chí còn tăng cao khi sử dụng thủ thuật đặt ống thông ngoài màng cứng hoặc sử dụng đồng thời thuốc cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc tái chọc dò tủy sống hoặc ngoài màng cứng.

Bệnh nhân nên được thường xuyên theo dõi dấu hiệu và triệu chứng ảnh hưởng trên thần kinh (ví dụ: tê chân hoặc chân yếu, sự bất thường của ruột hoặc bàng quang). Trong trường hợp ghi nhận sự ảnh hưởng thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp.

Bác sĩ nên cân nhắc nguy cơ và lợi ích tiềm tàng trước khi can thiệp trực thần kinh ở bệnh nhân đã hoặc sắp dùng kháng đông để dự phòng huyết khối.

Không có kinh nghiệm lâm sàng sử dụng rivaroxaban 15 mg và 20 mg trong các trường hợp này. Việc rút ống thông ngoài màng cứng và dựa vào các đặc tính dược động học chung ít nhất là sau 2 lần thời gian bán thải, như ít nhất 18 giờ ở bệnh nhân trẻ tuổi và 26 giờ ở người già, sau lần uống rivaroxaban cuối.

Nên uống rivaroxaban sớm nhất là 6 giờ sau khi rút bỏ ống thông.

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

### **Bệnh nhân thay van tim nhân tạo**

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân thay van tim nhân tạo; do đó, không có dữ liệu cho thấy rivaroxaban 20 mg (15 mg ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận vừa hoặc nặng) đem lại sự chống đông đầy đủ ở những bệnh nhân này.

### **Điều trị DVT và PE: Những bệnh nhân bị thuyên tắc phổi (PE) có huyết động học không ổn định hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hay thủ thuật lấy bỏ vật nghẽn mạch phổi**

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

### **Thuốc dùng đồng thời**

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời rivaroxaban và các thuốc chống nấm nhóm azole dùng đường toàn thân (như ketoconazole) hoặc các thuốc ức chế protease HIV (như ritonavir). Những thuốc này là các chất ức chế mạnh cả CYP 3A4 lẫn P-gp. Do đó, các thuốc này làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương đến mức độ có liên quan đến lâm sàng (trung bình gấp 2,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần "Tương tác, tương kỵ của thuốc").

Tuy nhiên, thuốc chống nấm nhóm azole như fluconazole là một chất ức chế CYP 3A4 ở mức độ trung bình, ít có ảnh hưởng lên sự phơi nhiễm của rivaroxaban hơn và có thể được dùng đồng thời (xem phần "Tương tác, tương kỵ của thuốc").

### **Điều trị DVT và PE: Suy giảm chức năng thận**

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình (CrCl 30-49 ml/phút), nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban đồng thời với các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (xem phần "Tương tác, tương kỵ của thuốc").

### **Điều trị SPAF, DVT và PE: Suy giảm chức năng thận**

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng (CrCl < 30 ml/phút), nồng độ rivaroxaban có thể tăng lên đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết.

Nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân có CrCl 15-29 ml/phút. Không khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân có CrCl < 15 ml/phút (xem phần "Liều dùng, cách dùng", "Dược động học").

Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của biến chứng xuất huyết sau khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng hoặc tăng nguy cơ xuất huyết và bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc chống nấm nhóm azole dùng đường toàn thân hoặc các thuốc ức chế protease HIV (xem phần "Tương tác, tương kỵ của thuốc").

### **Phụ nữ ở độ tuổi sinh sản**

Chỉ nên sử dụng rivaroxaban ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản khi có các biện pháp tránh thai hiệu quả.

### **Kéo dài khoảng QTc**

Rivaroxaban không có tác dụng kéo dài khoảng QTc.

### **Thông tin về tá dược**

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

## **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:**

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ có thai chưa được thiết lập.

Trên chuột và thỏ, rivaroxaban thể hiện độc tính rõ rệt trên động vật mẹ với những sự thay đổi về nhau thai liên quan tới tác dụng dược lý học của thuốc (như biến chứng xuất huyết), dẫn đến độc tính trên sinh sản. Không nhận dạng được khả năng gây quái thai chủ yếu nào. Do nguy cơ xuất huyết nội sinh và bằng chứng là rivaroxaban qua được hàng rào nhau thai, chống chỉ định rivaroxaban ở phụ nữ có thai (xem phần "Chống chỉ định").

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:**

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ cho con bú chưa được thiết lập. Ở chuột, rivaroxaban được bài tiết vào sữa mẹ.

Do đó, rivaroxaban chống chỉ định trong thời gian nuôi con bằng sữa mẹ (*xem phần "Chống chỉ định"*).

Cần phải quyết định ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc điều trị.

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ ở độ tuổi sinh sản/tránh thai:**

Chỉ sử dụng rivaroxaban cho phụ nữ ở độ tuổi sinh sản có áp dụng các phương pháp tránh thai hiệu quả.

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

Đã có báo cáo về các trường hợp ngất, choáng váng và có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc (*xem phần "Tác dụng không mong muốn của thuốc"*). Bệnh nhân gặp phải các phản ứng có hại này không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:**

#### **Tương tác thuốc:**

#### *Tương tác dược động học*

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

#### Ức chế CYP

Rivaroxaban không ức chế CYP 3A4 hoặc bất kỳ CYP đồng dạng (isoform) chủ yếu nào khác.

#### Cảm ứng CYP

Rivaroxaban không cảm ứng CYP 3A4 hoặc bất kỳ CYP đồng dạng chủ yếu nào khác.

#### Ảnh hưởng lên rivaroxaban

Việc sử dụng đồng thời rivaroxaban với các chất ức chế CYP 3A4 và P-gp mạnh, có thể dẫn đến sự giảm độ thanh thải qua cả gan lẫn thận và do đó, làm tăng đáng kể sự phơi nhiễm của thuốc trong cơ thể.

Dùng đồng thời rivaroxaban và thuốc chống nấm nhóm azole như ketoconazole (400 mg ngày 1 lần), một chất ức chế CYP 3A4 và P-gp mạnh, dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban ở trạng thái ổn định tăng gấp 2,6 lần và  $C_{max}$  trung bình rivaroxaban tăng gấp 1,7 lần cùng với sự tăng đáng kể tác dụng dược lực học của thuốc.

Dùng đồng thời rivaroxaban và thuốc ức chế protease HIV như ritonavir (600 mg ngày 2 lần) - một chất ức chế CYP 3A4 và P-gp mạnh, dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban ở trạng thái ổn định tăng gấp 2,5 lần và  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,6 lần cùng với sự tăng đáng kể tác dụng dược lực học của thuốc.

Vi vậy, không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban đồng thời với các thuốc kháng nấm azole dùng đường toàn thân như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc các thuốc ức chế protease HIV (*xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*).

Clarithromycin (500 mg ngày 2 lần), được xem là một chất ức chế CYP 3A4 mạnh và ức chế P-gp trung bình, khi sử dụng đồng thời dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,5 lần và  $C_{max}$  tăng gấp 1,4 lần. Sự tăng lên gần với tầm biến thiên bình thường của AUC và  $C_{max}$  được coi là không liên quan về mặt lâm sàng.

Erythromycin (500 mg 3 lần/ngày), ức chế CYP 3A4 và P-gp ở mức vừa phải, khi sử dụng đồng thời, dẫn đến AUC và  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,3 lần. Sự tăng lên này nằm trong tầm biến thiên bình thường của AUC và  $C_{max}$  và được coi là không liên quan về lâm sàng.

Ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ, erythromycin (500 mg ba lần mỗi ngày) làm tăng AUC và  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban lên tương ứng là 1,8 và 1,6 lần khi so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời. Ở những bệnh nhân có suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng AUC và  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban lên tương ứng là 2,0 và 1,6 lần so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời (*xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*).

Fluconazole (400 mg một lần/ngày), được xem là thuốc ức chế CYP 3A4 vừa phải, dẫn đến tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,4 lần và tăng  $C_{max}$  trung bình lên 1,3 lần. Sự tăng này vẫn trong giới hạn biến thiên bình thường của AUC và  $C_{max}$  và được xem là không liên quan về mặt lâm sàng (*xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*).

Dùng đồng thời rivaroxaban với một chất cảm ứng CYP 3A4 và P-gp mạnh như rifampicin dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban giảm khoảng 50% song song với giảm tác dụng dược lực học của thuốc (*xem phần "Dược động học"*). Dùng đồng thời rivaroxaban với các chất cảm ứng CYP 3A4 mạnh khác (như phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone hoặc St. John's Wort) có thể cũng dẫn đến giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP 3A4 mạnh.

### **Tương tác dược lực học**

#### **Các thuốc kháng đông**

Sau khi sử dụng phối hợp enoxaparin (40 mg đơn liều) với rivaroxaban (10 mg đơn liều), ghi nhận có tác dụng cộng thêm trên hoạt tính ức chế yếu tố Xa nhưng không có bất kỳ tác động cộng thêm test đông máu (PT, aPTT) nào. Enoxaparin không tác động đến dược động học của rivaroxaban (*xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*).

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/Các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu**

Clopidogrel (liều nạp 300 mg, sau đó dùng liều duy trì 75 mg) không thấy có tương tác dược động học (với rivaroxaban 15 mg) nhưng ở một nhóm nhỏ bệnh nhân ghi nhận được sự tăng liên quan đến thời gian xuất huyết, mà không có tương quan đến sự kết tập tiểu cầu, P-selectin hoặc nồng độ của thụ thể GPIIb/IIIa (*xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*).

Sau khi sử dụng đồng thời rivaroxaban 15 mg và naproxen 500 mg, không thấy có sự kéo dài liên quan đến thời gian xuất huyết về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, đáp ứng dược lực học trên một số bệnh nhân có thể rõ rệt hơn (*xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*).

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

Cần chú ý bệnh nhân nếu điều trị bệnh nhân đồng thời với NSAIDs (bao gồm acetylsalicylic acid) và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu bởi vì các thuốc này làm tăng nguy cơ xuất huyết một cách đặc trưng (xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc").

#### Warfarin

Việc chuyển đổi cho bệnh nhân từ warfarin (INR 2,0-3,0) sang rivaroxaban (20 mg) hoặc từ rivaroxaban (20 mg) sang warfarin (INR 2,0-3,0) làm thời gian prothrombin/ INR (Neoplastin) tăng thêm nhiều hơn mức cộng hợp (có thể quan sát giá trị INR tăng lên đến 12), trong khi tác dụng lên trên aPTT, hoạt tính ức chế yếu tố Xa và thrombin nội sinh có khả năng cộng hợp.

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi thuốc, có thể sử dụng các test về hoạt tính ức chế yếu tố Xa, PiCT và HepTest do những xét nghiệm này không bị tác động bởi warfarin. Từ ngày thứ 4 sau khi dùng warfarin trở đi, tất cả các test (bao gồm PT, aPTT, ức chế hoạt tính của Yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh tác dụng của rivaroxaban (xem phần "Liều dùng, cách dùng").

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

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

#### **Thức ăn và thực phẩm từ sữa**

RIVATER 15 và RIVATER 20 có thể uống cùng với thức ăn.

#### **Tương tác với các thông số xét nghiệm**

Các thông số xét nghiệm đông máu (PT, aPTT, HepTest®) được cho là có bị ảnh hưởng do phương thức tác dụng của rivaroxaban.

**Tương kỵ 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 lược dữ liệu về độ an toàn**

Tính an toàn của rivaroxaban đã được đánh giá trong bốn nghiên cứu pha III bao gồm 6097 bệnh nhân dùng rivaroxaban 10 mg phẫu thuật chính hình chi dưới (thay toàn bộ khớp háng hay khớp gối) trên 3997 bệnh nhân bệnh nội khoa nhập viện được điều trị tới 39 ngày, và trong ba thử nghiệm pha III điều trị VTE với 4556 bệnh nhân dùng 15 mg rivaroxaban 2 lần mỗi ngày trong 3 tuần, tiếp theo là 20 mg một lần/ngày hoặc 20 mg một lần mỗi ngày điều trị đến 21 tháng.

Hơn nữa tính an toàn của rivaroxaban cũng đã được đánh giá trên 7750 bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim từ hai nghiên cứu pha III với ít nhất một liều rivaroxaban cũng như trên 10225 bệnh nhân ACS với ít nhất một liều hoặc 2,5 mg (hai lần/ngày) hoặc 5 mg (hai lần mỗi ngày) rivaroxaban thêm vào hoặc ASA hoặc ASA cùng với clopidogrel hay ticlopidine.

Do phương thức tác dụng dược lý học, rivaroxaban có thể đi kèm với tăng nguy cơ xuất huyết sâu hoặc nông từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào trong cơ thể, có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Nguy cơ xuất huyết tăng lên ở một số nhóm bệnh nhân, như bệnh nhân tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được và/hoặc dùng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu (xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc").

Các dấu hiệu, triệu chứng, và mức độ nặng (bao gồm cả tử vong) thay đổi tùy theo vị trí và mức độ hoặc phạm vi xuất huyết và/hoặc thiếu máu (xem phần "Quá liều và cách xử trí").

Biến chứng xuất huyết thường được biểu hiện như yếu cơ, tái nhợt, choáng váng, đau đầu hoặc sưng không giải thích được, khó thở và sốc không giải thích được. Trong một vài trường hợp, ghi nhận được các triệu chứng thiếu máu cục bộ tim như đau ngực hoặc cơn đau thắt ngực, có thể là hậu quả của thiếu máu.

Các biến chứng từ thứ yếu đến xuất huyết nghiêm trọng như hội chứng chèn ép khoang và suy thận do giảm tưới máu đã được báo cáo cho rivaroxaban. Do đó, cần cân nhắc khả năng xuất huyết trong việc đánh giá tình trạng bệnh ở bất kỳ các bệnh nhân được điều trị chống đông.

### Các tác dụng không mong muốn

Tần suất gặp các tác dụng không mong muốn của rivaroxaban được tóm tắt như bên dưới. Trong mỗi nhóm phân loại theo tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Các nhóm phân loại tần suất được quy ước như sau:

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ )

Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ )

Ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ )

Hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ )

Tất cả các tác dụng không mong muốn của rivaroxaban trong quá trình điều trị được báo cáo trên các bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng pha III (RECORD 1-4 gộp, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS và EINSTEIN (DVT/PE/Extension)).

#### Thường gặp

Các rối loạn trên máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu (bao gồm cả thông số xét nghiệm tương ứng)

Các rối loạn trên mắt: Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết màng kết mạc)

Các rối loạn tiêu hoá: Xuất huyết nướu răng, xuất huyết tiêu hóa (bao gồm cả xuất huyết trực tràng), đau dạ dày ruột và đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, táo bón<sup>A</sup>, tiêu chảy, nôn<sup>A</sup>

Các rối loạn chung và các phản ứng xảy ra tại vị trí đưa thuốc: Sốt<sup>A</sup>, phù ngoại vi, giảm sức lực và năng lượng chung (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)

Tổn thương, độc tính và biến chứng hậu phẫu: Xuất huyết hậu phẫu (bao gồm cả thiếu máu hậu phẫu và xuất huyết vết mổ), dụng dập

Các xét nghiệm: Tăng nồng độ các transaminase

Các rối loạn trên hệ cơ xương và mô liên kết: Đau ở chi<sup>A</sup>

Các rối loạn thần kinh trung ương: Choáng váng, đau đầu

Các rối loạn thận và tiết niệu: Xuất huyết đường niệu-sinh dục (bao gồm đái máu và rong kinh<sup>B</sup>), suy thận (bao gồm cả tăng creatinine máu, tăng urê máu<sup>A</sup>)

Các rối loạn đường hô hấp: Chảy máu cam, ho ra máu

Các rối loạn da và mô dưới da: Ngứa (bao gồm cả trường hợp ngứa toàn thân ít gặp), phát ban, bầm tím, xuất huyết tại da và dưới da

Các rối loạn trên mạch: Hạ huyết áp, tụt máu

### *Ít gặp*

Các rối loạn trên máu và hệ bạch huyết: Tăng tiểu cầu nguyên phát (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu)<sup>A</sup>

Các rối loạn trên tim: Nhịp tim nhanh

Các rối loạn tiêu hóa: Khô miệng

Các rối loạn chung và các phản ứng xảy ra tại vị trí đưa thuốc: Cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu)

Các rối loạn gan-mật: Bất thường chức năng gan

Các rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng

Tổn thương, độc tính và biến chứng hậu phẫu: Vết thương xuất tiết<sup>A</sup>

Các xét nghiệm: Tăng nồng độ bilirubin, tăng nồng độ phosphatase kiềm trong máu<sup>A</sup>, tăng LDH<sup>A</sup>, tăng lipase<sup>A</sup>, tăng amylase<sup>A</sup>, tăng GGT<sup>A</sup>

Các rối loạn trên hệ cơ xương và mô liên kết: Tụ máu khớp

Các rối loạn thần kinh trung ương: Xuất huyết não và nội sọ; ngất

Các rối loạn da và mô dưới da: Mày đay

### *Hiếm gặp*

Các rối loạn chung và các phản ứng xảy ra tại vị trí đưa thuốc: Phù tại chỗ<sup>A</sup>

Các rối loạn gan-mật: Vàng da

Tổn thương, độc tính và biến chứng hậu phẫu: Giả phình mạch

Các xét nghiệm: Tăng nồng độ bilirubin liên hợp (cùng hoặc không cùng với tăng ALT)

Các rối loạn trên hệ cơ xương và mô liên kết: Xuất huyết cơ

<sup>A</sup> quan sát sau phẫu thuật chỉnh hình chi dưới

<sup>B</sup> được ghi nhận trong điều trị VTE, hay gặp ở phụ nữ < 55 tuổi

<sup>C</sup> quan sát không thường xuyên trong trị liệu ACS (sau khi can thiệp qua da)

<Cách trình bày các thuật ngữ ADR dựa trên MedDRA phiên bản 14.1>

### **Các khảo sát sau khi rivaroxaban đưa ra thị trường**

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được ghi nhận cùng với thời gian rivaroxaban 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 dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.*

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

### Quá liều:

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

### Cách xử trí:

Hiện chưa có chất giải độc đặc hiệu đối kháng tác dụng dược lực học của rivaroxaban. Sử dụng than hoạt để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban được xem xét. Do rivaroxaban gắn kết với protein trong huyết tương cao nên người ta cho rằng không thể thẩm tách được.

### Xử trí xuất huyết

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

Nếu không thể kiểm soát tình trạng xuất huyết bằng các biện pháp trên, nên xem xét sử dụng thuốc đặc hiệu đảo chiều chất tiền đông máu như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (APCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện giờ có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng những chế phẩm này trên những bệnh nhân dùng rivaroxaban.

Protamine sulfate và vitamin K không được cho là có ảnh hưởng lên hoạt tính chống đông của rivaroxaban.

Có ít kinh nghiệm về việc sử dụng acid tranxenamic và không có kinh nghiệm về việc sử dụng acid aminocaproic và aprotinin trên các bệnh nhân dùng rivaroxaban. Không có lý do lợi ích về mặt khoa học cũng như không có kinh nghiệm sử dụng với các chất cầm máu toàn thân desmopressin ở các bệnh nhân dùng rivaroxaban.

### ĐƯỢC LỰC HỌC:

*Nhóm dược lý:* Chất ức chế trực tiếp yếu tố Xa.

*Mã ATC:* B01AF01

### Cơ chế tác dụng

Rivaroxaban là một chất ức chế trực tiếp chọn lọc cao đối với yếu tố Xa có tác dụng qua đường uống.

Sự hoạt hoá yếu tố X thành yếu tố Xa (FXa) qua con đường nội sinh và ngoại sinh đóng vai trò trung tâm trong dòng thác đông máu. FXa trực tiếp biến đổi prothrombin thành thrombin thông qua phức hợp prothrombinase và cuối cùng, dẫn đến sự hình thành cục máu đông fibrin và hoạt hóa tiểu cầu bởi thrombin. Một phân tử FXa có khả năng tạo ra trên 1000 phân tử thrombin do bản chất khuếch đại của dòng thác đông máu. Ngoài ra, tỷ lệ phản ứng của prothrombinase-gắn FXa tăng lên gấp 300.000 lần so với FXa ở dạng tự do và dẫn đến sự bùng nổ tạo thrombin. Các

chất ức chế chọn lọc FXa có thể kim hãm quá trình bùng nổ khuếch đại tạo thrombin. Kết quả là một số test chung và đặc hiệu về tạo cục máu đông bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban. Sự ức chế hoạt tính yếu tố Xa phụ thuộc liều dùng được ghi nhận trên người.

### Tác dụng dược lực học

Sự ức chế Yếu tố Xa phụ thuộc liều dùng được ghi nhận trên người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc liều với mối tương quan gần với nồng độ thuốc trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu sử dụng Neoplastin. Các thuốc thử khác sẽ cho kết quả khác nhau. Kết quả của PT được biểu thị theo giây, bởi chỉ số INR (International Normalized Ratio) chỉ được định cỡ và có giá trị cho coumarin và không được sử dụng cho bất kỳ thuốc chống đông nào khác.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng về sự đảo ngược dược lực học của rivaroxaban trên đối tượng người lớn khỏe mạnh (n = 22), hiệu quả đơn liều (50 IU/kg) của 2 loại PCC khác nhau, PCC gồm 3 yếu tố đông máu (yếu tố II, IX và X) và PCC gồm 4 yếu tố (yếu tố II, VII, IX và X) được đánh giá. PCC 3 giảm giá trị Neoplastin<sup>®</sup>PT trung bình khoảng 1 giây trong vòng 30 phút, so với sự giảm khoảng 3,5 giây quan sát được ở PCC 4. Ngược lại, PCC 3 có hiệu quả chung mạnh và nhanh hơn trên thay đổi đảo ngược ở nhóm thrombin nội sinh so với PCC 4 (xem phần "Quá liều và cách xử trí"). Ở bệnh nhân sử dụng rivaroxaban để điều trị DVT và PE và dự phòng tái phát DVT và PE, bách phân vị 5/95 của PT (Neoplastin) 2-4 giờ sau khi uống thuốc (nghĩa là ở thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) lần lượt trong giới hạn từ 17 giây đến 32 giây cho liều 15 mg ngày 2 lần hoặc từ 15 giây đến 30 giây cho liều 20 mg ngày 1 lần.

Ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim sử dụng rivaroxaban để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, bách phân vị 5/95 cho PT (Neoplastin) 1-4 giờ sau khi uống viên thuốc (nghĩa là thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) lần lượt trong giới hạn từ 14 giây đến 40 giây cho liều 20 mg ngày 1 lần hoặc từ 10 giây đến 50 giây ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình được điều trị với 15 mg ngày 1 lần.

Thời gian prothrombin được hoạt hoá từng phần (aPTT) và HepTest cũng bị kéo dài phụ thuộc liều dùng; tuy nhiên, các xét nghiệm này không được khuyến cáo để đánh giá tác dụng dược lực học của rivaroxaban.

Không cần theo dõi các thông số đông máu trong thời gian điều trị bằng rivaroxaban.

Tuy nhiên, khi có chỉ định trên lâm sàng, đo hiệu quả của rivaroxaban có thể được tiến hành bằng thử nghiệm đo nồng độ kháng Xa (xem phần "Dược lực học").

### DƯỢC ĐỘNG HỌC:

#### Hấp thu và sinh khả dụng

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

Rivaroxaban hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường uống và sinh khả dụng đường uống cao (80 - 100%) với viên 10 mg, bất kể uống thuốc ở tình trạng đói/no. Việc sử dụng thuốc cùng với thức ăn không làm ảnh hưởng đến AUC hay  $C_{max}$  của rivaroxaban ở liều 10 mg. Rivaroxaban viên 10 mg có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem phần "Liều dùng, cách dùng").

Do mức độ hấp thu giảm, sinh khả dụng đường uống của viên rivaroxaban 20 mg uống lúc đói chỉ đạt 66%. Khi uống rivaroxaban 20 mg cùng với thức ăn làm tăng AUC trung bình 39% so với khi

uống thuốc vào lúc đói, cho thấy thuốc hấp thu hầu như hoàn toàn và có sinh khả dụng đường uống cao (xem phần "Liều dùng, cách dùng").

Ở tình trạng no, sự hấp thu của viên rivaroxaban 10 mg, 15 mg, 20 mg tỷ lệ thuận với liều dùng.

Tính biến thiên trong dược động học của rivaroxaban vừa phải với tính biến thiên giữa các cá thể (CV%) trong giới hạn từ 30% đến 40%. Sự hấp thu rivaroxaban tùy thuộc vào vị trí phóng thích thuốc trong đường tiêu hóa. Giảm 29% và 56% AUC và  $C_{max}$  được so sánh đối với viên thuốc được báo cáo khi rivaroxaban nghiền nhỏ được phóng thích trong đoạn gần của ruột non. Sự phơi nhiễm còn giảm thêm khi thuốc được phóng thích trong đoạn xa của ruột non, hay trong đại tràng lên. Tránh đưa rivaroxaban đến đoạn xa hơn dạ dày vì có thể dẫn đến giảm sự hấp thu và sự phơi nhiễm liên quan đến thuốc.

Tính sinh khả dụng (AUC và  $C_{max}$ ) có thể so sánh đối với rivaroxaban 20 mg nghiền ra dùng cho đường uống trộn với nước táo hay dịch treo trong nước và dùng qua ống thông dạ dày tiếp theo là thức ăn lỏng, được so sánh với uống nguyên viên thuốc. Đặc điểm dược lực học của rivaroxaban có thể dự đoán, tỉ lệ với liều, nên các kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho các liều rivaroxaban thấp hơn.

### Phân bố

Gắn kết protein trong huyết tương ở người cao, xấp xỉ khoảng 92% tới 95%, với albumin huyết tương là thành phần gắn kết chính. Thể tích phân bố ở mức trung bình với giá trị  $V_d$  khoảng 50 l.

### Chuyển hoá và thải trừ

Trong liều rivaroxaban uống vào có khoảng 2/3 liều bị thoái biến theo chuyển hóa, với một nửa sau đó được thải trừ qua thận và một nửa kia bị thải trừ qua đường phân. 1/3 liều dùng còn lại thải trừ trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu, phần lớn qua sự bài tiết chủ động của thận.

Rivaroxaban được chuyển hoá qua các cơ chế CYP3A4, CYP2J2 và cơ chế không phụ thuộc CYP. Sự thoái biến do oxide hóa nhóm morpholinone và thủy phân các liên kết amide là các vị trí chủ yếu của sự biến đổi sinh học. Theo các nghiên cứu *in vitro* thì rivaroxaban là một chất nền của các protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và B crp (protein kháng ung thư vú).

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

### Bệnh nhân lão khoa

Ở bệnh nhân cao tuổi, nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn ở người trẻ tuổi với giá trị AUC trung bình cao hơn xấp xỉ gấp 1,5 lần, phần lớn do giảm (rõ ràng) độ thanh thải toàn phần và độ thanh thải qua thận (xem phần "Liều dùng, cách dùng").

### Giới

Giữa bệnh nhân nam và nữ không có sự khác biệt về dược động học trên lâm sàng (xem phần "Liều dùng, cách dùng").

### **Cân nặng**

Các mức thái cực của cân nặng cơ thể (< 50 kg so với > 120 kg) chỉ có ảnh hưởng nhỏ lên nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (dưới 25%) (xem phần "*Liều dùng, cách dùng*").

### **Trẻ em và thanh thiếu niên**

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập (xem phần "*Liều dùng, cách dùng*").

### **Sự khác biệt về dân tộc**

Không có sự khác nhau về dược động học và dược lực học liên quan lâm sàng giữa các bệnh nhân da trắng, người Mỹ gốc Phi, Tây Ban Nha hoặc Bồ Đào Nha, Nhật Bản và Trung Quốc (xem phần "*Liều dùng, cách dùng*").

### **Suy giảm chức năng gan**

Ảnh hưởng của sự suy giảm chức năng gan lên dược động học của rivaroxaban được nghiên cứu trên các đối tượng được phân nhóm theo hệ thống xếp loại Child Pugh, một quy trình chuẩn trong phát triển lâm sàng. Mục đích ban đầu của xếp loại Child Pugh là đánh giá tiên lượng bệnh gan mạn tính, chủ yếu là xơ gan. Ở bệnh nhân dự định dùng thuốc chống đông, điều quan trọng của suy giảm chức năng gan là giảm tổng hợp các yếu tố đông máu bình thường ở gan. Vì điều này chỉ đo được nhờ một trong năm đo lường lâm sàng/hóa sinh trong hệ thống phân loại Child Pugh, nên không có mối tương quan rõ ràng giữa nguy cơ xuất huyết ở bệnh nhân với sự sắp xếp phân loại của hệ thống này. Do đó, quyết định điều trị thuốc chống đông cho bệnh nhân phải độc lập với xếp loại Child Pugh.

Chống chỉ định rivaroxaban ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu, dẫn đến nguy cơ xuất huyết liên quan lâm sàng (xem phần "*Chống chỉ định*").

Ở bệnh nhân xơ gan suy giảm chức năng gan ở mức độ nhẹ (được xếp loại Child Pugh A) dược động học của rivaroxaban chỉ thay đổi nhỏ (trung bình AUC của rivaroxaban tăng 1,2 lần), gần như tương đương với mức đạt được ở nhóm đối chứng khỏe mạnh. Không ghi nhận thấy sự khác biệt có liên quan về đặc tính dược lực học giữa các nhóm này.

Ở bệnh nhân xơ gan suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình (được xếp loại Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban tăng đáng kể, gấp 2,3 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh do sự thanh thải thuốc giảm đi đáng kể thể hiện bệnh gan rõ rệt. AUC của phần không gắn kết tăng gấp 2,6 lần. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng. Sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa tăng gấp 2,6 lần so với trên người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT tương tự tăng gấp 2,1 lần. PT trong xét nghiệm đông máu toàn bộ đánh giá con đường ngoại sinh bao gồm các yếu tố đông máu VII, X, V, II và I được tổng hợp ở gan. Bệnh nhân suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình thường nhạy cảm hơn với rivaroxaban, dẫn đến đồ thị biểu diễn mối quan hệ Dược động học/Dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ và PT trở nên dốc đứng hơn.

Hiện không có dữ liệu về các bệnh nhân Child Pugh C (xem phần "*Liều dùng, cách dùng*", "*Chống chỉ định*").

### **Suy giảm chức năng thận**

Sự phơi nhiễm của rivaroxaban tăng lên ngược lại với sự suy giảm chức năng thận được đánh giá qua độ thanh thải creatinine.

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ (độ thanh thải creatinine 50-80 ml/phút), trung bình (độ thanh thải creatinine 30-49 ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinine 15-29 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết thanh (AUC) lần lượt tăng gấp 1,4; 1,5 và 1,6 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh (xem phần "Liều dùng, cách dùng", "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc").

Sự tăng tác dụng dược lực học tương ứng rõ rệt hơn (xem phần "Liều dùng, cách dùng", "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc").

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa nói chung tăng lần lượt gấp 1,5; 1,9 và 2,0 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh, sự kéo dài PT tương tự tăng tương ứng là gấp 1,3; 2,2 và 2,4 lần. Không có dữ liệu về bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 15 ml/phút.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 15 ml/phút. Nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng có độ thanh thải creatinine 15-29 ml/phút (xem phần "Liều dùng, cách dùng", "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc").

Do bởi bệnh nền, nên những bệnh nhân có suy giảm chức năng thận nặng có nguy cơ tăng cả xuất huyết và huyết khối.

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Hộp 1 chai 30 viên nén bao phim.

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

**Bảo quản:** Ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc khi quá hạn sử dụng.

**Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** TCCS

#### **TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:**

#### **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM OPV**

Số 27, Đường 3A, Khu Công Nghiệp Biên Hòa II, Phường An Bình, Thành phố Biên Hòa, Tỉnh Đồng Nai, Việt Nam.

ĐT : (0251) 3992999

Fax : (0251) 3892344