https://trungtamthuoc.com/

Rx

SPIAMIB 10

ĐỂ XA TẦM TAY CỦA TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim SPIAMIB 10 chứa:

Thành phần hoạt chất: Rivaroxaban …… 10 mg

Thành phần tá dược: vừa đủ 1 viên: Lactose monohydrate, avicel 101, starch 1500, primellose, magnesi stearate, polyvinylpyrrolidon K30, HPMC 606, kollicoat protect, PEG 6000, titan dioxide, đỏ ponceau lake, sunset yellow lake.

2. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Viên nén tròn bao phim, màu đỏ nhạt, một mặt có vạch ngang, một mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

3. Chỉ định:

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở người lớn trải qua phẫu thuật thay khớp gối hoặc khớp háng tự chọn.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE), và phòng ngừa DVT và PE tái phát ở người lớn (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc* đối với bệnh nhân PE không ổn định về huyết động).

4. Liều dùng và cách dùng:

Liều dùng:

Phòng ngừa VTE ở người lớn trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng tự chọn:

Liều khuyến cáo là 10 mg rivaroxaban uống một lần mỗi ngày. Liều ban đầu nên được thực hiện từ 6 đến 10 giờ sau khi phẫu thuật, với điều kiện là quá trình cầm máu đã được thiết lập.

Thời gian điều trị phụ thuộc vào nguy cơ cá nhân của bệnh nhân đối với huyết khối tĩnh mạch được xác định bởi loại phẫu thuật chỉnh hình.

- Đối với bệnh nhân trải qua cuộc phẫu thuật lớn ở hông, thời gian điều trị là 5 tuần.
- Đối với bệnh nhân trải qua cuộc phẫu thuật lớn đầu gối, thời gian điều trị là 2 tuần.

Nếu bỏ lỡ một liều, bệnh nhân nên dùng SPIAMIB 10 ngay lập tức và sau đó tiếp tục vào ngày hôm sau với lượng một lần mỗi ngày như trước.

Điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa DVT và PE tái phát

Liều khuyến cáo để điều trị ban đầu DVT hoặc PE cấp tính là 15 mg x 2 lần / ngày trong 3 tuần đầu, sau đó là 20 mg x 1 lần / ngày để tiếp tục điều trị và phòng ngừa DVT và PE tái phát.

Thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) nên được xem xét ở những bệnh nhân DVT hoặc PE gây ra bởi các yếu tố nguy cơ thoáng qua lớn (tức là phẫu thuật lớn hoặc chấn thương gần đây). Thời gian điều trị dài hơn nên được xem xét ở những bệnh nhân có DVT hoặc PE kích thích không liên quan đến các yếu tố nguy cơ thoáng qua chính, DVT hoặc PE không nguyên nhân, hoặc có tiền sử DVT hoặc PE tái phát.

Khi có chỉ định phòng ngừa kéo dài DVT và PE tái phát (sau khi hoàn thành liệu pháp điều trị DVT hoặc PE ít nhất 6 tháng), liều khuyến cáo là 10 mg x 1 lần / ngày. Ở những bệnh nhân mà nguy cơ DVT hoặc PE tái phát được coi là cao, chẳng hạn như những người có bệnh kèm theo phức tạp, hoặc những người đã phát triển DVT hoặc PE tái phát khi dự phòng kéo dài với SPIAMIB 10 mg x 1 lần / ngày, nên xem xét dùng liều SPIAMIB 20 mg x 1 lần / ngày.

	Khoảng thời gian	Liều uống	Tổng liều hàng ngày
Điều trị và phòng ngừa DVT và PE tái phát	Ngày 1 - 21	15mg x 2 lần/ngày	30 mg
	Ngày 22 trở đi	20mg x 1 lần/ngày	20 mg
Phòng ngừa DVT và PE tái phát	Sau khi hoàn thành liệu pháp ít nhất 6 tháng đối với DVT hoặc PE	10 mg x 1 lần / ngày hoặc 20 mg x 1 lần / ngày	10 mg hoặc 20 mg

Để hỗ trợ việc chuyển đổi liều từ 15mg sang 20mg sau Ngày 21, có sẵn gói bắt đầu điều trị 4 tuần đầu của SPIAMIB để điều trị DVT/PE.

Nếu bỏ lỡ một liều trong giai đoạn điều trị 15 mg x 2 lần / ngày (ngày 1 - 21), bệnh nhân nên dùng SPIAMIB ngay lập tức để đảm bảo đủ 30 mg SPIAMIB mỗi ngày. Trong trường hợp này, có thể uống hai viên 15 mg cùng một lúc. Bệnh nhân nên tiếp tục với lượng 15 mg hai lần mỗi ngày như khuyến cáo vào ngày hôm sau.

Nếu bỏ lỡ một liều trong giai đoạn điều trị một lần mỗi ngày, bệnh nhân nên dùng SPIAMIB ngay lập tức, và tiếp tục vào ngày hôm sau với liều lượng một lần mỗi ngày như khuyến cáo. Liều không được tăng gấp đôi trong cùng ngày để bù cho liều đã quên.

Chuyển đổi từ Thuốc kháng Vitamin K (VKA) sang SPIAMIB

Đối với bệnh nhân được điều trị DVT, PE và để phòng ngừa tái phát, nên ngừng điều trị VKA và bắt đầu điều trị bằng SPIAMIB khi Tỷ lệ Bình thường Quốc tế (INR) là ≤ 2,5.

https://trungtamthuoc.com/

Khi chuyển đổi bệnh nhân từ VKA sang SPIAMIB, giá trị INR sẽ tăng giả sau khi uống SPIAMIB. INR không có giá trị để đo hoạt tính chống đông máu của SPIAMIB, do đó không nên sử dụng (xem phần *Tương tác thuốc*).

Chuyển đổi từ SPIAMIB sang thuốc đối kháng Vitamin K (VKA)

Có khả năng chống đông không đầy đủ trong thời gian chuyển tiếp từ SPIAMIB 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 SPIAMIB có thể góp phần làm tăng INR.

Ở những bệnh nhân chuyển từ SPIAMIB sang VKA, nên tiêm VKA đồng thời cho đến khi INR ≥ 2,0. Trong hai ngày đầu tiên 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 SPIAMIB và VKA, INR không nên được kiểm tra sớm hơn 24 giờ sau liều trước đó mà trước khi dùng liều tiếp theo của SPIAMIB. Sau khi ngừng sử dụng SPIAMIB, xét nghiệm INR có thể được thực hiện một cách đáng tin cậy ít nhất 24 giờ sau liều cuối cùng (xem phần *Tương tác thuốc* và *Các đặc tính dược động học*).

Chuyển đổi từ thuốc chống đông máu đường tiêm sang SPIAMIB

Đối với những bệnh nhân hiện đang dùng thuốc chống đông máu đường tiêm, hãy ngừng thuốc chống đông máu đường tiêm và bắt đầu sử dụng SPIAMIB 0 đến 2 giờ trước thời điểm mà lần sử dụng thuốc theo lịch trình tiếp theo (ví dụ như heparin trọng lượng phân tử thấp) sẽ đến hạn hoặc tại thời điểm ngừng thuốc liên tục sử dụng sản phẩm thuốc qua đường tiêm (ví dụ như heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch).

Chuyển đổi từ SPIAMIB sang thuốc chống đông máu đường tiêm

Ngừng uống SPIAMIB và cho liều đầu tiên của thuốc chống đông máu đường tiêm vào thời điểm liều SPIAMIB tiếp theo sẽ được thực hiện.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Dữ liệu lâm sàng hạn chế cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml / phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban trong huyết tương tăng lên đáng kể. Vì vậy, SPIAMIB phải được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml / phút (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc* và *Các đặc tính dược động học*).

- Để phòng ngừa VTE ở người lớn trải qua phẫu thuật thay khớp gối hoặc khớp háng tự chọn, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 – 80 ml/phút) hoặc suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút) (xem phần *Các đặc tính dược động học*).

- Để điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE, không cần điều chỉnh liều so với liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 – 80 ml/phút) (xem phần *Các đặc tính dược động học*).

Ở 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 nên được điều trị 15 mg x 2 lần / ngày trong 3 tuần đầu. Sau đó, khi liều khuyến cáo là 20 mg x 1 lần / ngày, nên giảm liều từ 20 mg x 1 lần / ngày xuống 15 mg x 1 lần / ngày nếu nguy cơ chảy máu được đánh giá là nhiều hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Khuyến cáo sử dụng 15 mg dựa trên mô hình PK và chưa được nghiên cứu trong điều kiện lâm sàng này (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc*, *Các đặc tính dược lực học* và *Các đặc tính dược động học*).

Khi liều khuyến cáo là 10 mg x 1 lần / ngày, không cần điều chỉnh liều so với liều khuyến cáo.

Suy gan

SPIAMIB được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị bệnh gan có đi kèm với bệnh rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem phần *Chống chỉ định* và *Các đặc tính dược động học*).

Người cao tuổi

Không điều chỉnh liều (xem phần *Các đặc tính dược động học*)

Trọng lượng cơ thể

Không điều chỉnh liều (xem phần *Các đặc tính dược động học*)

Giới tính

Không điều chỉnh liều (xem phần *Các đặc tính dược động học*)

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của SPIAMIB ở trẻ em từ 0 đến 18 tuổi chưa được xác định. Không có sẵn dữ liệu. Do đó, SPIAMIB không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Thuốc viên có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem phần *Tương tác thuốc* và *Các đặc tính dược động học*).

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

Viên nén SPIAMIB đã được nghiền nát cũng có thể được đưa qua ống thông dạ dày sau khi đã xác nhận đúng vị trí đặt ống vào dạ dày. Viên thuốc đã được nghiền nát nên được dùng trong một lượng nhỏ nước qua ống thông dạ dày, sau đó phải rửa sạch bằng nước (xem phần *Các đặc tính dược động học*).

5. Chống chỉ định:

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Bệnh nhân đang chảy máu liên quan lâm sàng.

https://trungtamthuoc.com/

- Tổn thương hoặc tình trạng, nếu được coi là nguy cơ đáng kể đối với chảy máu lớn. Điều này có thể bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, sự hiện diện của khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, chấn thương não hoặc cột sống gần đây, phẫu thuật não, cột sống hoặc nhãn khoa gần đây, xuất huyết nội sọ gần đây, giãn tĩnh mạch thực quản đã biết hoặc nghi ngờ, dị dạng động mạch, phình mạch hoặc lớn bất thường mạch máu nội tủy hoặc trong não.

- Điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác, ví dụ: heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, ...), dẫn xuất heparin (fondaparinux, ...), thuốc chống đông đường uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, ...) trừ những trường hợp cụ thể của việc chuyển đổi liệu pháp chống đông máu (xem phần *Liều dùng và cách dùng*) hoặc khi UFH được dùng với liều lượng cần thiết để duy trì việc mở ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch trung tâm (xem phần *Tương tác thuốc*).

- Bệnh gan mắc kèm rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem phần *Các đặc tính dược động học*).

- Phụ nữ mang thai và cho con bú (xem phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Theo dõi lâm sàng phù hợp với thực hành chống đông máu được khuyến cáo trong suốt thời gian điều trị.

Nguy cơ xuất huyết

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng SPIAMIB phải được quan sát cẩn thận các dấu hiệu chảy máu. Khuyến cáo nên sử dụng một cách thận trọng trong những điều kiện có nguy cơ xuất huyết cao. Nên ngừng dùng SPIAMIB nếu xuất huyết nặng (xem phần *Quá liều và cách xử trí*).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (tức là chảy máu cam, lợi, đường tiêu hóa, đường tiết niệu bao gồm cả xuất huyết âm đạo bất thường hoặc tăng kinh nguyệt) và thiếu máu được thấy thường xuyên hơn khi điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm hemoglobin / hematocrit trong phòng thí nghiệm có thể có giá trị để phát hiện chảy máu bị che lấp và định lượng mức độ liên quan lâm sàng của chảy máu quá mức, được đánh giá là phù hợp.

Một số nhóm nhỏ bệnh nhân, như được trình bày chi tiết dưới đây, có nguy cơ chảy máu cao hơn. Những bệnh nhân này phải được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu và triệu chứng của biến chứng chảy máu và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Ở những bệnh nhân được điều trị bằng SPIAMIB 10 để ngăn ngừa VTE sau phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc hông được lựa chọn, điều này có thể được thực hiện bằng cách khám sức khỏe thường xuyên cho bệnh nhân, theo dõi chặt chẽ việc dẫn lưu vết mổ và đo huyết sắc tố định kỳ.

Bất kỳ sự giảm hemoglobin hoặc huyết áp nào không giải thích được sẽ dẫn đến việc tìm kiếm vị trí chảy máu.

Mặc dù điều trị bằng rivaroxaban không yêu cầu theo dõi phơi nhiễm thường xuyên, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo bằng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa đã được hiệu chuẩn có thể hữu ích trong các tình huống ngoại lệ khi kiến thức về phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp đưa ra các quyết định lâm sàng, ví dụ: quá liều và phẫu thuật cấp cứu (xem phần *Các đặc tính dược lực học* và *Các đặc tính dược động học*).

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml / phút) nồng độ rivaroxaban trong huyết tương có thể tăng lên đáng kể (trung bình 1,6 lần) và có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. SPIAMIB 10 được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml / phút. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml / phút (xem phần *Liều dùng và cách dùng* và *Các đặc tính dược động học*).

SPIAMIB 10 nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy thận dùng đồng thời các sản phẩm thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (xem phần *Tương tác thuốc*).

Tương tác với các sản phẩm thuốc khác

Việc sử dụng SPIAMIB 10 không được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với thuốc hạ sốt azole (chẳng hạn như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) hoặc thuốc ức chế protease HIV (ví dụ: ritonavir). Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp và do đó có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở mức độ phù hợp về mặt lâm sàng (trung bình 2,6 lần) và có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu (xem phần *Tương tác thuốc*).

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc có ảnh hưởng đến quá trình cầm máu như thuốc chống viêm không steroid (NSAID), acid acetylsalicylic và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI) và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin norepinephrine (SNRI). Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loét đường tiêu hóa, có thể xem xét điều trị dự phòng thích hợp (xem phần *Tương tác thuốc*).

Các yếu tố nguy cơ xuất huyết khác

Cũng như các thuốc chống huyết khối khác, rivaroxaban không được khuyến cáo ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao như:

• Rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải

• Tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát được

• Bệnh đường tiêu hóa khác mà không có vết loét hoạt động có thể dẫn đến biến chứng chảy máu (ví dụ như bệnh viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản)

• Bệnh võng mạc mạch máu

• Giãn phế quản hoặc tiền sử chảy máu phổi.

Bệnh nhân thay van tim nhân tạo

Rivaroxaban không nên được sử dụng để dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân vừa trải qua thay van động mạch chủ nhân tạo

https://trungtamthuoc.com/

(TAVR). Tính an toàn và hiệu quả của SPIAMIB 10 chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân thay van tim nhân tạo; do đó, không có dữ liệu nào chứng minh rằng SPIAMIB 10 cung cấp đầy đủ thuốc kháng đông cho bệnh nhân này. Điều trị bằng SPIAMIB 10 không được khuyến cáo cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid

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

Phẫu thuật gãy xương hông

Rivaroxaban chưa được nghiên cứu trong các nghiên cứu lâm sàng can thiệp ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật gãy xương hông để đánh giá hiệu quả và độ an toàn.

Bệnh nhân PE không ổn định về huyết động hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hoặc cắt phổi

SPIAMIB 10 không được khuyến cáo thay thế cho heparin không phân đoạn ở những bệnh nhân thuyên tắc phổi không ổn định về huyết động hoặc có thể được làm tan huyết khối hoặc cắt phổi vì chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của SPIAMIB trong các tình huống lâm sàng này.

Gây tê tủy sống / ngoài màng cứng hoặc chọc dò

Khi gây tê thần kinh (gây tê tủy sống / ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống / ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để ngăn ngừa biến chứng huyết khối có nguy cơ phát triển tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống, có thể dẫn đến liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ xảy ra những biến cố này có thể tăng lên do sử dụng ống dò niệu quản gây tê mang cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc có ảnh hưởng đến quá trình cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi bị chấn thương hoặc tái chọc dò ngoài màng cứng hoặc tủy sống. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên về các dấu hiệu và triệu chứng của suy giảm thần kinh (ví dụ như tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu được ghi nhận về tổn thương thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp thần kinh, bác sĩ nên cân nhắc giữa lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở bệnh nhân kháng đông hoặc ở bệnh nhân được điều trị dự phòng huyết khối chống đông.

Để giảm nguy cơ chảy máu có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê thần kinh (ngoài màng cứng / tủy sống) hoặc chọc tủy sống, hãy xem xét đặc điểm dược động học của rivaroxaban. Đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò thắt lưng được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông máu của rivaroxaban được đánh giá là thấp (xem phần *Các đặc tính dược động học*).

Phải sau ít nhất 18 giờ sau khi dùng liều rivaroxaban cuối cùng, trước khi rút ống thông ngoài màng cứng. Sau khi rút ống thông, dùng liều rivaroxaban tiếp theo sau ít nhất 6 giờ.

Nếu thủng do chấn thương xảy ra, việc dùng rivaroxaban phải được trì hoãn trong 24 giờ.

Các khuyến nghị về liều lượng trước và sau các thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật ngoài phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng tự chọn

Nếu cần phải tiến hành thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên ngừng sử dụng SPIAMIB 10 ít nhất 24 giờ trước khi can thiệp, nếu có thể và dựa trên đánh giá lâm sàng của bác sĩ.

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

SPIAMIB 10 nên được bắt đầu lại càng sớm càng tốt sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật với điều kiện tình trạng lâm sàng cho phép và quá trình cầm máu đầy đủ đã được thiết lập (xem phần *Các đặc tính dược động học*).

Người cao tuổi

Tuổi càng cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần *Các đặc tính dược động học*).

Phản ứng da liễu

Các phản ứng nghiêm trọng trên da, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson / hoại tử biểu bì nhiễm độc và hội chứng DRESS, đã được báo cáo trong quá trình giám sát hậu mãi liên quan đến việc sử dụng rivaroxaban (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất đối với những phản ứng này sớm trong quá trình điều trị: sự khởi đầu của phản ứng xảy ra trong phần lớn các trường hợp trong những tuần đầu điều trị. Nên ngừng dùng Rivaroxaban khi ban đầu xuất hiện trên da nghiêm trọng (ví dụ: lan rộng, dữ dội và / hoặc phồng rộp), hoặc bất kỳ dấu hiệu mẫn cảm nào khác kèm theo tổn thương niêm mạc.

Cảnh báo tá dược

SPIAMIB 10 chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng sản phẩm thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Tính an toàn và hiệu quả của SPIAMIB 10 chưa được thiết lập ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Do độc tính sinh sản tiềm ẩn, nguy cơ chảy máu nội sinh và bằng chứng cho thấy rivaroxaban đi qua nhau thai, SPIAMIB 10 được chống chỉ định trong thời kỳ mang thai (xem phần *Chống chỉ định*).

Phụ nữ có khả năng sinh con nên tránh mang thai trong khi điều trị bằng rivaroxaban.

Phụ nữ cho con bú

Tính an toàn và hiệu quả của SPIAMIB 10 chưa được thiết lập ở phụ nữ cho con bú. Dữ liệu từ động vật cho thấy rivaroxaban được tiết vào sữa. Vì vậy SPIAMIB 10 chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú (xem phần *Chống chỉ định*). Phải đưa ra quyết định ngừng cho con bú hay ngừng / bỏ điều trị.

https://trungtamthuoc.com/

Khả năng sinh sản

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

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

SPIAMIB 10 có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Các tác dụng không mong muốn như ngất (tần suất: không phổ biến) và chóng mặt (tần suất: phổ biến) đã được báo cáo (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Những bệnh nhân gặp phải những tác dụng không mong muốn này không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

CYP3A4 và chất ức chế P-gp

Dùng đồng thời rivaroxaban với ketoconazole (400 mg x 1 lần / ngày) hoặc ritonavir (600 mg x 2 lần / ngày) dẫn đến tăng 2,6 lần / 2,5 lần AUC trung bình của rivaroxaban và tăng 1,7 lần / 1,6 lần C_{max} trung bình của rivaroxaban, với tăng đáng kể tác dụng dược lực học có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, việc sử dụng SPIAMIB 10 không được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với thuốc hạ sốt nhóm azole như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc các chất ức chế protease HIV. Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Các hoạt chất chỉ ức chế mạnh một trong các con đường thải trừ rivaroxaban, hoặc CYP3A4 hoặc P-gp, được cho là sẽ làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Ví dụ, clarithromycin (500 mg x 2 lần / ngày), được coi là chất ức chế CYP3A4 mạnh và chất ức chế P-gp trung bình, dẫn đến tăng 1,5 lần AUC trung bình của rivaroxaban và tăng 1,4 lần C_{max}. Tương tác với clarithromycin có thể không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. (Đối với bệnh nhân suy thận: xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

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

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, erythromycin (500 mg x 3 lần/ngày) làm tăng 1,8 lần AUC trung bình của rivaroxaban và tăng 1,6 lần C_{max} khi so sánh với những người có chức năng thận bình thường. Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban gấp 2 lần và C_{max} tăng 1,6 lần so với những người có chức năng thận bình thường. Tác dụng của erythromycin phụ thuộc vào tác dụng của bệnh suy thận (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Fluconazole (400 mg x 1 lần/ngày), được coi là chất ức chế CYP3A4 vừa phải, làm tăng 1,4 lần AUC trung bình của rivaroxaban và tăng 1,3 lần C_{max} trung bình. Tương tác với fluconazole có thể không liên quan về mặt lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể có ý nghĩa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. (Đối với bệnh nhân suy thận: xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

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

Thuốc chống đông máu

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

Do nguy cơ chảy máu tăng cao, cần cẩn thận nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác (xem phần *Chống chỉ định* và *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

NSAIDs / chất ức chế kết tập tiểu cầu

Không quan sát thấy sự kéo dài thời gian chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng sau khi dùng đồng thời rivaroxaban (15 mg) và 500 mg naproxen. Tuy nhiên, có thể có những người có phản ứng dược lực học rõ rệt hơn.

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

Clopidogrel (liều nạp 300 mg, sau đó là liều duy trì 75 mg) không cho thấy tương tác dược động học với rivaroxaban (15 mg) nhưng sự gia tăng liên quan thời gian chảy máu được quan sát thấy ở một nhóm nhỏ bệnh nhân không liên quan đến kết tập tiểu cầu, P-selectin hoặc mức độ thụ thể GPIIb / IIIa.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với NSAID (bao gồm cả acid acetylsalicylic) và chất ức chế kết tập tiểu cầu vì những sản phẩm thuốc này thường làm tăng nguy cơ chảy máu (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

SSRI / SNRI

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, có thể có khả năng bệnh nhân bị tăng nguy cơ chảy máu trong trường hợp sử dụng đồng thời với SSRI hoặc SNRI do tác dụng của chúng trên tiểu cầu. Khi được sử dụng đồng thời trong chương trình lâm sàng rivaroxaban, tỷ lệ chảy máu liên quan đến lâm sàng lớn hoặc không nghiêm trọng cao hơn về số lượng đã được quan sát thấy ở tất cả các nhóm điều trị.

Warfarin

Chuyển đổi cho bệnh nhân từ warfarin (INR 2,0 đến 3,0) sang rivaroxaban (20 mg) hoặc từ rivaroxaban (20 mg) sang warfarin (INR 2,0 đến 3,0) làm tăng thời gian prothrombin / INR (Neoplastin) nhiều hơn cộng thêm (giá trị INR riêng lẻ có thể quan sát đến 12), trong khi tác dụng 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, có thể sử dụng các test về hoạt tính kháng yếu tố Xa, PiCT, và Heptest vì những xét nghiệm này không bị ảnh hưởng bởi warfarin. Vào ngày thứ tư sau liều warfarin cuối cùng, 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.

https://trungtamthuoc.com/

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của warfarin trong thời gian chuyển đổi, có thể sử dụng phép đo INR tại C_{trough} – thời điểm rivaroxaban đạt nồng độ đáy (24 giờ sau khi uống rivaroxaban trước đó) vì thử nghiệm này bị ảnh hưởng rất ít bởi rivaroxaban tại thời điểm này.

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

Chất cảm ứng CYP3A4

Sử dụng đồng thời rivaroxaban với rifampicin gây cảm ứng CYP3A4 mạnh dẫn đến giảm gần 50% AUC trung bình của rivaroxaban, song song với việc giảm tác dụng dược lực học của nó. Việc sử dụng đồng thời rivaroxaban với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (ví dụ: phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort (Hypericum perforatum)) cũng có thể dẫn đến giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Do đó, nên tránh dùng đồng thời các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh trừ khi bệnh nhân được quan sát chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

Các liệu pháp đồng thời khác

Không có tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận khi rivaroxaban được sử dụng đồng thời với midazolam (chất nền của CYP3A4), digoxin (chất nền của P-gp), atorvastatin (chất nền của CYP3A4 và P-gp) hoặc omeprazole (chất ức chế bơm proton). Rivaroxaban không ức chế cũng như không gây ra bất kỳ đồng dạng CYP chính nào như CYP3A4.

Thông số phòng thí nghiệm

Các thông số xét nghiệm đông máu (ví dụ: PT, aPTT, HepTest) được cho là có bị ảnh hưởng do phương thức tác dụng của rivaroxaban (xem phần *Các đặc tính dược lực học*).

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Tính an toàn của rivaroxaban đã được đánh giá trong mười ba nghiên cứu pha III bao gồm 53.103 bệnh nhân tiếp xúc với rivaroxaban (xem **Bảng 1**).

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

Chỉ định	Số lượng bệnh nhân *	Tổng liều hàng ngày	Thời gian điều trị tối đa
Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc hông tự chọn	6,097	10 mg	39 ngày
Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân bị bệnh nội khoa	3,997	10 mg	39 ngày
Điều trị DVT, PE và ngăn ngừa tái phát	6,790	Ngày 1 – 21: 30 mg Ngày 22 trở đi: 20 mg Sau ít nhất 6 tháng: 10 mg hoặc 20 mg	21 tháng
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim	7,750	20 mg	41 tháng
Phòng ngừa biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp tính (ACS)	10,225	5 mg hoặc 10 mg tương ứng, dùng đồng thời với ASA hoặc ASA cộng với clopidogrel hoặc ticlopidine	31 tháng
Phòng ngừa các biến cố huyết khối ở bệnh nhân CAD / PAD	18,244	5 mg dùng đồng thời với ASA hoặc 10 mg đơn trị	47 tháng
* Bệnh nhân tiếp xúc với ít nhất một liều rivaroxaban			

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất ở bệnh nhân dùng rivaroxaban là chảy máu (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*. Và 'Mô tả các tác dụng không mong muốn được chọn' bên dưới) (**Bảng 2**). Các trường hợp chảy máu được báo cáo phổ biến nhất là chảy máu cam (4,5%) và xuất huyết đường tiêu hóa (3,8%).

Bảng 2: Tỷ lệ biến cố chảy máu * và thiếu máu ở bệnh nhân tiếp xúc với rivaroxaban trong các nghiên cứu giai đoạn III đã hoàn thành.

Chỉ định	Các loại chảy máu	Thiếu máu
Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân người lớn trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng tự chọn	6,8% bệnh nhân	5,9% bệnh nhân
Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân bị bệnh nội khoa	12,6% bệnh nhân	2,1% bệnh nhân
Điều trị DVT, PE và ngăn ngừa tái phát	23% bệnh nhân	1,6% bệnh nhân
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh	28 trên 100 bệnh nhân năm	2,5 trên 100 bệnh nhân năm

https://trungtamthuoc.com/

nhân rung nhĩ không do van tim		
Phòng ngừa các biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân sau ACS	22 trên 100 bệnh nhân năm	1,4 trên 100 bệnh nhân năm
Phòng ngừa các biến cố huyết khối ở bệnh nhân CAD/PAD	6,7 trên 100 bệnh nhân năm	0,15 trên 100 bệnh nhân năm

* Đối với tất cả các nghiên cứu về rivaroxaban, tất cả các trường hợp chảy máu đều được thu thập, báo cáo và xử trí.

** Trong nghiên cứu COMPASS, tỷ lệ thiếu máu thấp do áp dụng phương pháp tiếp cận chọn lọc để thu thập các tác dụng phụ

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Tần suất của các tác dụng không mong muốn được báo cáo với SPIAMIB 10 được tóm tắt trong **Bảng 3** dưới đây theo nhóm cơ quan hệ thống (trong MedDRA) và theo tần suất.

Các loại tần suất: rất phổ biến (≥ 1/10); phổ biến (≥ 1/100 đến <1/10); không phổ biến (≥ 1 / 1000 đến <1/100); hiếm (≥ 1 / 10000 đến <1 / 1000); rất hiếm (<1 / 10000); không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

Bảng 3: Tất cả các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III hoặc thông qua việc sử dụng hậu mãi *

Nhóm hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Phổ biến	Thiếu máu (bao gồm các thông số xét nghiệm tương ứng)
	Không phổ biến	Tăng tiểu cầu (bao gồm số lượng tiểu cầu tăng) [A], Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Không phổ biến	Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, Phù mạch và phù dị ứng
	Rất hiếm	Phản ứng phản vệ bao gồm cả sốc phản vệ
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Chóng mặt, nhức đầu
	Không phổ biến	Xuất huyết não và nội sọ, ngất
Rối loạn mắt	Phổ biến	Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)
Rối loạn tim	Không phổ biến	Nhịp tim nhanh
Rối loạn mạch máu	Phổ biến	Tụt huyết áp, tụ máu
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Phổ biến	Chảy máu cam, ho ra máu
Rối loạn tiêu hóa	Phổ biến	Chảy máu nướu răng, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm cả xuất huyết trực tràng), đau bụng và tiêu hóa, khó tiêu, buồn nôn, táo bón[A], tiêu chảy, nôn mửa[A]
	Không phổ biến	Khô miệng
Rối loạn gan mật	Phổ biến	Tăng transaminase
	Không phổ biến	Suy gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm trong máu[A], tăng GGT[A]
	Hiếm	Vàng da, tăng Bilirubin liên hợp (có hoặc không đồng thời tăng ALT), Ứ mật, Viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan)
Rối loạn da và mô dưới da	Phổ biến	Ngứa (bao gồm các trường hợp ngứa toàn thân không phổ biến), phát ban, bầm máu, xuất huyết da và dưới da
	Không phổ biến	Mày đay
	Rất hiếm	Hội chứng Stevens-Johnson / Phân hủy biểu bì nhiễm độc, hội chứng DRESS
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Phổ biến	Đau ở các chi [A]
	Không phổ biến	Sự tụ máu khớp
	Hiếm	Xuất huyết cơ
	Không rõ	Hội chứng khoang thứ ph t sau chảy máu
Rối loạn thận và tiết niệu	Phổ biến	Xuất huyết đường tiết niệu – sinh dục (bao gồm đái ra máu và rong kinh [B]), suy thận (bao gồm creatinin máu tăng, urê máu tăng)
	Không rõ	Suy thận / suy thận cấp thứ phát sau chảy máu đủ để gây giảm tưới

https://trungtamthuoc.com/

		máu
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi dùng thuốc	Phổ biến	Sốt[A], phù ngoại vi, giảm sức mạnh và năng lượng chung (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)
	Không phổ biến	Cảm thấy không khỏe (bao gồm cả khó chịu)
	Hiếm	Phù nề tại chỗ[A]
Các xét nghiệm	Không phổ biến	Tăng LDH[A], tăng lipase[A], tăng amylase[A]
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng hậu phẫu	Phổ biến	Xuất huyết sau phẫu thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật và xuất huyết vết thương), nhiễm trùng, tiết dịch vết thương[A]
	Hiếm	Phình mạch giả[C]

[A]: quan sát thấy trong phòng ngừa VTE ở bệnh nhân người lớn trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng có lựa chọn

[B]: quan sát thấy trong điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát rất phổ biến ở phụ nữ <55 tuổi

[C]: được quan sát là không phổ biến trong việc ngăn ngừa biến cố huyết khối ở bệnh nhân sau ACS (sau can thiệp mạch vành qua da)

* Một cách tiếp cận chọn lọc được chỉ định trước để thu thập các tác dụng không mong muốn đã được áp dụng. Do tỷ lệ phản ứng ngoại ý không tăng và không có phản ứng ngoại ý mới nào được xác định, dữ liệu nghiên cứu COMPASS không được đưa vào để t nh tần suất trong bảng này.

Mô tả các tác dụng không mong muốn đã chọn.

Do phương thức hoạt động dược lý, việc sử dụng SPIAMIB 10 có thể làm tăng nguy cơ chảy máu ẩn hoặc chảy máu quá mức từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng (bao gồm cả kết quả tử vong) sẽ thay đổi tùy theo vị trí và mức độ hoặc mức độ chảy máu và / hoặc thiếu máu (xem phần *Quá liều và cách xử trí* - "Xử trí chảy máu"). Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (tức là chảy máu cam, lợi, đường tiêu hóa, đường tiết niệu bao gồm âm đạo bất thường hoặc tăng kinh nguyệt) và thiếu máu được thấy thường xuyên hơn khi điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm hemoglobin / hematocrit trong phòng thí nghiệm có thể có giá trị để phát hiện chảy máu ẩn và định lượng mức độ liên quan lâm sàng của chảy máu quá mức, được đánh giá là phù hợp. Nguy cơ chảy máu có thể tăng lên ở một số nhóm bệnh nhân nhất định, ví dụ: những bệnh nhân bị tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát được và / hoặc đang điều trị đồng thời ảnh hưởng đến quá trình cầm máu (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* - "Nguy cơ xuất huyết"). Máu kinh có thể nhiều hơn và / hoặc kéo dài. Các biến chứng xuất huyết có thể xuất hiện như suy nhược, xanh xao, chóng mặt, nhức đầu hoặc sưng tấy không rõ nguyên nhân, khó thở và sốc không rõ nguyên nhân. Trong một số trường hợp do hậu quả của thiếu máu, các triệu chứng của thiếu máu cục bộ ở tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được quan sát thấy.

Các biến chứng đã biết thứ phát sau chảy máu nặng như hội chứng khoang và suy thận do giảm tưới máu đã được báo cáo đối với SPIAMIB 10. Do đó, khả năng xuất huyết phải được xem xét khi đánh giá tình trạng bệnh ở bất kỳ bệnh nhân dùng kháng đông nào.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

11. Quá liều và cách xử trí:

Các trường hợp hiếm khi dùng quá liều tới 600 mg đã được báo cáo mà không có biến chứng chảy máu hoặc các phản ứng phụ khác. Do sự hấp thu hạn chế, dự kiến sẽ có tác dụng trần mà không tăng tiếp xúc huyết tương trung bình ở liều siêu trị liệu 50 mg rivaroxaban hoặc cao hơn.

Có sẵn một tác nhân đảo ngược cụ thể (andexanet alfa) đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban (tham khảo *Tóm tắt Đặc tính Sản phẩm của andexanet alfa*).

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

Xử trí chảy máu

Nếu biến chứng chảy máu phát sinh ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, nên tạm ngưng dùng rivaroxaban liều tiếp theo hoặc ngừng điều trị khi thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 đến 13 giờ (xem phần *Các đặc tính dược động học*). Xử trí nên được cá nhân hóa tùy theo mức độ nghiêm trọng và vị trí của xuất huyết. Điều trị triệu chứng thích hợp có thể được sử dụng khi cần thiết, chẳng hạn như băng ép cơ học (ví dụ như chảy máu cam nặng), cầm máu bằng phẫu thuật với các thủ thuật kiểm soát chảy máu, bù dịch và 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 rối loạn đông máu kèm theo) hoặc tiểu cầu.

Nếu không thể kiểm soát chảy máu bằng các biện pháp trên, sử dụng thuốc đặc hiệu đảo chiều chất ức chế yếu tố Xa cụ thể (andexanet alfa), đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban, hoặc thuốc đặc hiệu đảo chiều procoagulant cụ thể, chẳng hạn như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), cần được xem xét đến nồng độ phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (APCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng các sản phẩm thuốc này ở những người dùng rivaroxaban. Khuyến cáo cũng dựa trên dữ liệu phi lâm sàng hạn chế. Việc định lượng lại yếu tố VIIa tái tổ hợp sẽ được cân nhắc và chuẩn độ tùy thuộc vào sự cải thiện tình trạng chảy máu. Tùy thuộc vào tình trạng sẵn có của địa phương, cần xem xét tư vấn với chuyên gia đông máu trong trường hợp chảy máu nhiều (xem phần *Các đặc tính dược lực học*).

Protamine sulphat và vitamin K không ảnh hưởng đến hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban. Có ít kinh nghiệm với acid tranexamic và không có kinh nghiệm với acid aminocaproic và aprotinin ở những người dùng rivaroxaban. Không có lý do lợi

https://trungtamthuoc.com/

ích về mặt khoa học cũng như không có kinh nghiệm về việc sử dụng desmopressin cầm máu toàn thân ở những người dùng rivaroxaban. Do tính liên kết cao với protein huyết tương, rivaroxaban không được cho là có thể thẩm tách được.

12. Các đặc tính dược lực học:

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

Cơ chế hoạt động

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

Tác dụng dược lực học

Sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa phụ thuộc vào liều đã được quan sát thấy ở người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc vào liều lượng với mối tương quan chặt chẽ với nồng độ 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 PT sẽ được biểu thị trong vài giây, vì INR chỉ được hiệu chuẩn và xác nhận cho coumarin và không thể được sử dụng cho bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác. Ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật chỉnh hình lớn, bách phân vị 5/95 đối với PT (Neoplastin) 2 - 4 giờ sau khi uống viên (tức là tại thời điểm có tác dụng tối đa) dao động từ 13 đến 25 giây (giá trị cơ bản trước khi phẫu thuật 12 đến 15 giây).

Trong một nghiên cứu dược lý học lâm sàng về sự đảo ngược dược lực học của rivaroxaban ở đối tượng người lớn khỏe mạnh (n = 22), ảnh hưởng của liều đơn (50 IU / kg) của hai loại PCC khác nhau, PCC 3 yếu tố đông máu (Yếu tố II, IX và X) và PCC 4 yếu tố (Yếu tố II, VII, IX và X) được đánh giá. PCC 3 giảm giá trị Neoplastin PT trung bình khoảng 1,0 giây trong vòng 30 phút, so với mức giảm khoảng 3,5 giây được quan sát với PCC 4. Ngược lại, PCC 3 có hiệu quả chung mạnh hơn 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*).

Thời gian thromboplastin được hoạt hóa từng phần (aPTT) và HepTest cũng được kéo dài tùy thuộc vào liều lượng; tuy nhiên, chúng không được khuyến cáo để đánh giá tác dụng dược lực học của rivaroxaban. Không cần theo dõi các thông số đông máu trong quá trình điều trị bằng rivaroxaban trong thường quy lâm sàng. Tuy nhiên, nếu có chỉ định lâm sàng thì có thể đo nồng độ rivaroxaban bằng các xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa đã hiệu chuẩn (xem phần *Các đặc tính dược động học*).

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân người lớn trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng tự chọn

Chương trình thử nghiệm lâm sàng được thiết kế để chứng minh hiệu quả của rivaroxaban trong việc ngăn ngừa VTE, tức là huyết khối tĩnh mạch sâu gần và xa (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân trải qua cuộc phẫu thuật chỉnh hình lớn của chi dưới. Hơn 9.500 bệnh nhân (7.050 trong tổng số phẫu thuật thay khớp háng và 2.531 trong tổng số phẫu thuật thay khớp gối) đã được nghiên cứu trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III mù đôi ngẫu nhiên có kiểm soát, chương trình RECORD.

Rivaroxaban 10mg x 1 lần/ngày (OD) bắt đầu không sớm hơn 6 giờ sau hoạt động được so sánh với enoxaparin 40mg x 1 lần/ngày bắt đầu trước 12 giờ.

Trong cả ba nghiên cứu ở giai đoạn III (xem **Bảng 4**), rivaroxaban làm giảm đáng kể tỷ lệ VTE toàn phần (bất kỳ DVT nào được phát hiện hoặc có triệu chứng, PE không tử vong và tử vong) và VTE lớn (DVT gần, PE không tử vong và VTE liên quan chết), các điểm cuối về hiệu quả chính và phụ được chỉ định trước. Hơn nữa, trong cả ba nghiên cứu, tỷ lệ VTE có triệu chứng (DVT có triệu chứng, PE không tử vong, tử vong liên quan đến VTE) ở bệnh nhân được điều trị bằng rivaroxaban thấp hơn so với bệnh nhân được điều trị bằng enoxaparin.

Tiêu chí an toàn chính, chảy máu nhiều, cho thấy tỷ lệ tương đương ở bệnh nhân được điều trị bằng rivaroxaban 10 mg so với enoxaparin 40 mg.

Bảng 4: Kết quả hiệu quả và an toàn từ các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III

	RECORD 1			**RECORD 2**			**RECORD 3**		
Nghiên cứu dân số	**4.541 bệnh nhân được phẫu thuật thay khớp háng toàn phần**			**2.509 bệnh nhân được phẫu thuật thay toàn bộ khớp háng**			**2.531 bệnh nhân được phẫu thuật thay toàn bộ khớp gối**		
Liều và thời gian điều trị sau phẫu thuật	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 ngày	Enoxaparin 40 mg od 35 ± 4 ngày	p	Rivaroxaban 10 mg od 35 ± 4 ngày	Enoxaparin 40 mg od 12 ± 2 ngày	p	Rivaroxaban 10 mg od 12 ± 2 ngày	Enoxaparin 40 mg od 12 ± 2 ngày	p
Tổng VTE	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
VTE chính	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	<0,001
VTE có triệu chứng	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Chảy	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

https://trungtamthuoc.com/

máu lớn									

Việc phân tích các kết quả tổng hợp của nghiên cứu giai đoạn III đã chứng thực dữ liệu thu được trong các nghiên cứu riêng lẻ liên quan đến việc giảm VTE toàn phần, VTE nặng và VTE có triệu chứng với rivaroxaban 10 mg x 1 lần / ngày so với enoxaparin 40 mg x 1 lần / ngày.

Ngoài chương trình RECORD giai đoạn III, một nghiên cứu thuần tập nhãn mở, không can thiệp, sau khi được ủy quyền (XAMOS) đã được thực hiện trên 17.413 bệnh nhân trải qua phẫu thuật chỉnh hình lớn ở hông hoặc đầu gối, để so sánh rivaroxaban với các thuốc dự phòng huyết khối khác (tiêu chuẩn chăm sóc) trong bối cảnh thực tế. VTE có triệu chứng xảy ra ở 57 (0,6%) bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban (n = 8,778) và 88 (1,0%) bệnh nhân trong nhóm chăm sóc tiêu chuẩn (n = 8,635; HR 0,63; KTC 95% 0,43-0,91) ; dân số an toàn). Chảy máu nặng xảy ra ở 35 (0,4%) và 29 (0,3%) bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban và nhóm chăm sóc tiêu chuẩn (HR 1,10; KTC 95% 0,67-1,80). Do đó, kết quả phù hợp với kết quả của các nghiên cứu ngẫu nhiên quan trọng.

Điều trị DVT, PE và phòng ngừa DVT và PE tái phát

Chương trình lâm sàng SPIAMIB 10 được thiết kế để chứng minh hiệu quả của SPIAMIB 10 trong điều trị ban đầu và tiếp tục DVT và PE cấp tính và ngăn ngừa tái phát.

Hơn 12.800 bệnh nhân đã được nghiên cứu trong bốn nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III ngẫu nhiên có đối chứng (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension và Einstein Choice). và ngoài ra, một phân tích tổng hợp được xác định trước của các nghiên cứu Einstein DVT và Einstein PE đã được thực hiện. Thời gian điều trị kết hợp tổng thể trong tất cả các nghiên cứu lên đến 21 tháng.

Ở Einstein DVT, 3.449 bệnh nhân DVT cấp tính đã được nghiên cứu để điều trị DVT và phòng ngừa DVT và PE tái phát (những bệnh nhân có PE có triệu chứng bị loại khỏi nghiên cứu này). Thời gian điều trị là 3, 6 hoặc 12 tháng tùy thuộc vào đánh giá lâm sàng của điều tra viên.

Trong 3 tuần đầu điều trị DVT cấp tính, 15 mg rivaroxaban được dùng hai lần mỗi ngày. Tiếp theo là 20 mg rivaroxaban mỗi ngày một lần.

Tại Einstein PE, 4.832 bệnh nhân PE cấp tính đã được nghiên cứu để điều trị PE và phòng ngừa DVT và PE tái phát. Thời gian điều trị là 3, 6 hoặc 12 tháng tùy thuộc vào đánh giá lâm sàng của điều tra viên.

Đối với điều trị ban đầu của PE cấp tính 15 mg rivaroxaban được dùng hai lần mỗi ngày trong ba tuần. Tiếp theo là 20 mg rivaroxaban mỗi ngày một lần.

Trong cả nghiên cứu Einstein DVT và Einstein PE, phác đồ điều trị so sánh bao gồm enoxaparin được dùng trong ít nhất 5 ngày kết hợp với điều trị đối kháng vitamin K cho đến khi PT / INR nằm trong khoảng điều trị (≥ 2,0). Tiếp tục điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K đã được điều chỉnh liều để duy trì giá trị PT / INR trong khoảng điều trị từ 2,0 đến 3,0.

Trong Einstein Extension, 1.197 bệnh nhân bị DVT hoặc PE đã được nghiên cứu để ngăn ngừa DVT và PE tái phát. Thời gian điều trị kéo dài thêm 6 hoặc 12 tháng ở những bệnh nhân đã hoàn thành 6 đến 12 tháng điều trị huyết khối tĩnh mạch tùy thuộc vào đánh giá lâm sàng của điều tra viên. Rivaroxaban 20 mg x 1 lần / ngày được so sánh với giả dược.

Einstein DVT, PE và Extension đã sử dụng cùng một kết quả hiệu quả chính và phụ được xác định trước. Kết cục hiệu quả chính là VTE tái phát có triệu chứng được định nghĩa là tổng hợp của DVT tái phát hoặc PE gây tử vong hoặc không tử vong. Kết quả hiệu quả thứ cấp được xác định là tổng hợp của DVT tái phát, PE không tử vong và tử vong do mọi nguyên nhân.

Tại Einstein Choice, 3.396 bệnh nhân DVT có triệu chứng được xác nhận và / hoặc PE đã hoàn thành 6-12 tháng điều trị chống đông máu đã được nghiên cứu để ngăn ngừa PE gây tử vong hoặc DVT hoặc PE tái phát có triệu chứng không tử vong. Những bệnh nhân có chỉ định tiếp tục dùng kháng đông theo liều điều trị đã bị loại khỏi nghiên cứu. Thời gian điều trị lên đến 12 tháng tùy thuộc vào ngày ngẫu nhiên cá nhân (trung bình: 351 ngày). Rivaroxaban 20 mg x 1 lần / ngày và rivaroxaban 10 mg x 1 lần / ngày được so sánh với acid acetylsalicylic 100 mg x 1 lần / ngày.

Kết cục hiệu quả chính là VTE tái phát có triệu chứng được định nghĩa là tổng hợp của DVT tái phát hoặc PE gây tử vong hoặc không tử vong.

Trong nghiên cứu Einstein DVT (xem **Bảng 5**), rivaroxaban đã được chứng minh là không thua kém enoxaparin / VKA về kết quả hiệu quả chính (p <0,0001 (thử nghiệm cho sự không thua kém); Tỷ lệ nguy cơ (HR): 0,680 (0,443 - 1,042)), p = 0,076 (kiểm tra tính ưu việt)). Lợi ích lâm sàng ròng xác định trước (kết quả hiệu quả chính cộng với các biến cố chảy máu lớn) được báo cáo với nhịp tim là 0,67 ((KTC 95%: 0,47 - 0,95), giá trị p không đáng kể p = 0,027) ủng hộ rivaroxaban. Giá trị INR nằm trong khoảng điều trị, trung bình là 60,3% thời gian trong thời gian điều trị trung bình là 189 ngày và 55,4%, 60,1% và 62,8% thời gian trong 3, 6 và 12 tháng dự định các nhóm thời gian điều trị, tương ứng. Trong nhóm enoxaparin / VKA, không có mối liên quan rõ ràng giữa mức độ TTR trung bình (Thời gian trong phạm vi INR mục tiêu là 2,0 - 3,0) ở các loài bò sát có kích thước bằng nhau và tỷ lệ VTE tái phát (P = 0,932 đối với tương tác). Trong nhóm bò sát cao nhất theo trung tâm, HR với rivaroxaban so với warfarin là 0,69 (KTC 95%: 0,35 - 1,35).

Tỷ lệ xuất hiện đối với kết quả an toàn chính (các biến cố chảy máu không lớn hoặc liên quan đến lâm sàng) cũng như kết quả an toàn thứ cấp (các biến cố chảy máu lớn) là tương tự nhau đối với cả hai nhóm điều trị.

Bảng 5: Kết quả hiệu quả và an toàn từ giai đoạn III Einstein DVT

Nghiên cứu dân số	**3.449 bệnh nhân có triệu chứng huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính**	
Liều lượng và thời gian điều trị	**SPIAMIB 10 [a] 3, 6 hoặc 12 tháng N=1.731**	**Enoxaparin/VKA[b] 3, 6 hoặc 12 tháng N=1.718**
VTE tái phát có triệu chứng*	36	51

https://trungtamthuoc.com/

	(2,1%)	(3,0%)
PE tái phát có triệu chứng	20 (1,2%)	18 (1,0%)
DVT tái phát có triệu chứng	14 (0,8%)	28 (1,6%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (0,1%)	0
PE gây tử vong/ tử vong trong đó PE không thể loại trừ	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Chảy máu nặng hoặc không nặng liên quan đến lâm sàng	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Các biến cố chảy máu nặng	14 (0,8%)	20 (1,2%)
a) Rivaroxaban 15 mg x 2 lần / ngày trong 3 tuần, sau đó 20 mg x 1 lần / ngày b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, được trùng lặp và theo dõi bởi VKA * p <0,0001 (không thua kém HR chỉ định trước là 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p = 0,076 (ưu việt)		

Trong nghiên cứu Einstein PE (xem **Bảng 6**), rivaroxaban đã được chứng minh là không thua kém enoxaparin / VKA về kết quả hiệu quả chính (p = 0,0026 (thử nghiệm cho sự không thua kém); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Lợi ích lâm sàng ròng xác định trước (kết quả hiệu quả chính cộng với các biến cố chảy máu lớn) được báo cáo với nhịp tim là 0,849 ((KTC 95%: 0,633 - 1,139), giá trị p không đáng kể p = 0,275). Giá trị INR nằm trong phạm vi điều trị, trung bình là 63% thời gian cho thời gian điều trị trung bình là 215 ngày và 57%, 62% và 65% thời gian trong 3, 6 và 12 tháng dự định các nhóm thời gian điều trị, tương ứng. Trong nhóm enoxaparin / VKA, không có mối liên quan rõ ràng giữa mức độ TTR trung bình (Thời gian trong phạm vi INR mục tiêu là 2,0 - 3,0) ở các loài bò sát có kích thước bằng nhau và tỷ lệ VTE tái phát (p = 0,082 cho tương tác). Đối với loài bò sát cao nhất theo trung tâm, HR với rivaroxaban so với warfarin là 0,642 (KTC 95%: 0,277 - 1,484).

Tỷ lệ xuất hiện đối với kết cục an toàn chính (các biến cố chảy máu không nghiêm trọng hoặc liên quan đến lâm sàng) thấp hơn một chút ở nhóm điều trị rivaroxaban (10,3% (249/2412)) so với nhóm điều trị enoxaparin / VKA (11,4% (274 / 2405)). Tỷ lệ của kết cục an toàn thứ cấp (các biến cố chảy máu lớn) ở nhóm rivaroxaban (1,1% (26/2412)) thấp hơn ở nhóm enoxaparin / VKA (2,2% (52/2405)) với HR 0,493 (95%) CI: 0,308 - 0,789).

Bảng 6: Kết quả hiệu quả và an toàn từ giai đoạn III Einstein PE

Nghiên cứu dân số	**4.832 bệnh nhân PE có triệu chứng cấp tính**	
Liều lượng và thời gian điều trị	**SPIAMIB 10 [a] 3, 6 hoặc 12 tháng N=2.419**	**Enoxaparin/VKA[b] 3, 6 hoặc 12 tháng N=2.413**
VTE tái phát có triệu chứng*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
PE tái phát có triệu chứng	23 (1,0%)	20 (0,8%)
DVT tái phát có triệu chứng	18 (0,7%)	17 (0,7%)
PE và DVT có triệu chứng	0	2 (<0,1%)
PE gây tử vong/ tử vong trong đó PE không thể loại trừ	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Chảy máu nặng hoặc không nặng liên quan đến lâm sàng	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Các biến cố chảy máu nặng	26 (1,1%)	52 (2,2%)
a) Rivaroxaban 15 mg x 2 lần / ngày trong 3 tuần, sau đó 20 mg x 1 lần / ngày b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, được trùng lặp và theo dõi bởi VKA * p <0,0026 (không thua kém HR chỉ định trước là 2,0); HR: 1.123 (0,749 - 1,684)		

Một phân tích tổng hợp xác định trước về kết quả của các nghiên cứu Einstein DVT và PE đã được thực hiện (xem **Bảng 7**).

Bảng 7: Kết quả hiệu quả và an toàn từ phân tích tổng hợp của giai đoạn III Einstein DVT và Einstein PE

Nghiên cứu dân số	**8.281 bệnh nhân bị DVT hoặc PE có triệu chứng cấp tính**	
Liều lượng và thời gian điều trị	**SPIAMIB 10 [a] 3, 6 hoặc 12 tháng N=4.150**	**Enoxaparin/VKA[b] 3, 6 hoặc 12 tháng N=4.131**
VTE tái phát có triệu chứng*	86 (2,1%)	95 (2,3%)

https://trungtamthuoc.com/

PE tái phát có triệu chứng	43 (1,0%)	38 (0,9%)
DVT tái phát có triệu chứng	32 (0,8%)	45 (1,1%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE gây tử vong/ tử vong trong đó PE không thể loại trừ	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Chảy máu nặng hoặc không nặng liên quan đến lâm sàng	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Các biến cố chảy máu nặng	40 (1,0%)	72 (1,7%)
a) Rivaroxaban 15 mg x 2 lần / ngày trong 3 tuần, sau đó 20 mg x 1 lần / ngày b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, được trùng lặp và theo dõi bởi VKA * p <0,0001 (không thấp hơn HR xác định trước là 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)		

Lợi ích lâm sàng ròng xác định trước (kết quả hiệu quả chính cộng với các biến cố chảy máu lớn) của phân tích gộp được báo cáo với nhịp tim là 0,771 ((KTC 95%: 0,614 - 0,967), giá trị p không đáng kể p = 0,0244).

Trong nghiên cứu Einstein Extension (xem **Bảng 8**), rivaroxaban vượt trội hơn so với giả dược về kết quả hiệu quả chính và phụ. Đối với kết quả an toàn chính (các biến cố chảy máu lớn), tỷ lệ mắc bệnh cao hơn không có ý nghĩa về số lượng ở những bệnh nhân được điều trị bằng rivaroxaban 20 mg x 1 lần / ngày so với giả dược. Kết quả an toàn thứ cấp (các biến cố chảy máu không nghiêm trọng hoặc liên quan đến lâm sàng) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân được điều trị rivaroxaban 20 mg x 1 lần / ngày cao hơn so với giả dược.

Bảng 8: Kết quả hiệu quả và an toàn từ nghiên cứu Einstein Extension giai đoạn III

Nghiên cứu dân số	**1.197 bệnh nhân được tiếp tục điều trị và dự phòng tái phát huyết khối tĩnh mạch**	
Liều lượng và thời gian điều trị	**SPIAMIB[a)] 6 hoặc 12 tháng N=602**	**Placebo 6 hoặc 12 tháng N=594**
VTE tái phát có triệu chứng*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
PE tái phát có triệu chứng	2 (0,3%)	13 (2,2%)
DVT tái phát có triệu chứng	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE gây tử vong/ tử vong trong đó PE không thể loại trừ	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Các biến cố chảy máu nặng	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Chảy máu không nặng liên quan đến lâm sàng	32 (5,4%)	7 (1,2%)
a) Rivaroxaban 20 mg x 1 lần / ngày * p <0,0001 (ưu thế), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)		

Trong nghiên cứu Einstein Choice (xem **Bảng 10**) Rivaroxaban 20 mg và 10 mg đều cao hơn acid acetylsalicylic 100 mg về kết quả hiệu quả chính. Kết quả an toàn chính (các biến cố chảy máu nặng) là tương tự đối với bệnh nhân được điều trị bằng Rivaroxaban 20 mg và 10 mg x 1 lần / ngày so với 100 mg acid acetylsalicylic.

Bảng 10: Kết quả về hiệu quả và an toàn từ nghiên cứu Einstein Choice giai đoạn III

Nghiên cứu dân số	**3.396 bệnh nhân tiếp tục dự phòng tái phát huyết khối tĩnh mạch**		
Liều điều trị	**Rivaroxaban 20 mg od N=1.107**	**Rivaroxaban 10 mg od N=1.127**	**ASA 100 mg od N=1.131**
Thời gian điều trị trung bình (dải phân vị)	349 [189-362] ngày	353 [190-362] ngày	350 [186-362] ngày
VTE tái phát có triệu chứng	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
PE tái phát có triệu chứng	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
DVT tái phát có triệu chứng	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE gây tử vong / tử vong trong đó PE	2	0	2

https://trungtamthuoc.com/

không thể loại trừ	(0,2%)	(0,0%)	(0,2%)
VTE tái phát có triệu chứng, MI, đột quỵ, hoặc thuyên tắc hệ thống non-CNS	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Các biến cố chảy máu nặng	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Chảy máu không nặng liên quan đến lâm sàng	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
VTE tái phát có triệu chứng hoặc chảy máu nhiều (lời ích lâm sàng ròng)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* p <0,001 (tính ưu việt) Rivaroxaban 20 mg od so với ASA 100 mg OD; HR = 0,34 (0,20-0,59)
** p <0,001 (tính ưu việt) Rivaroxaban 10 mg od so với ASA 100 mg OD; HR = 0,26 (0,14-0,47)
+ Rivaroxaban 20 mg OD so với ASA 100 mg od; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (danh nghĩa)
++ Rivaroxaban 10 mg OD so với ASA 100 mg od; HR = 0,32 (0,18-0,55), p <0,0001 (danh nghĩa)
(od: một lần mỗi ngày)

Ngoài chương trình EINSTEIN giai đoạn III, một nghiên cứu đoàn hệ nhãn mở (XALIA) tiền cứu, không can thiệp, với đánh giá kết cục trung tâm bao gồm VTE tái phát, chảy máu nhiều và tử vong đã được tiến hành. 5.142 bệnh nhân DVT cấp tính đã được ghi danh để khảo sát tính an toàn lâu dài của rivaroxaban so với liệu pháp chống đông máu chăm sóc tiêu chuẩn trong thực hành lâm sàng. Tỷ lệ chảy máu nhiều, VTE tái phát và tử vong do mọi nguyên nhân đối với rivaroxaban lần lượt là 0,7%, 1,4% và 0,5%. Có sự khác biệt về các đặc điểm cơ bản của bệnh nhân bao gồm tuổi tác, ung thư và suy thận. Một phân tích phân tầng điểm xu hướng được chỉ định trước được sử dụng để điều chỉnh các khác biệt cơ sở do được nhưng sự nhiễu còn lại có thể ảnh hưởng đến kết quả. Nhịp tim điều chỉnh so với rivaroxaban và chế độ chăm sóc tiêu chuẩn đối với chảy máu nhiều, VTE tái phát và tử vong do mọi nguyên nhân là 0,77 (KTC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (KTC 95% 0,54 - 1,54) và 0,51 (KTC 95% 0,24 - 1,07), tương ứng.

Những kết quả này trong thực hành lâm sàng phù hợp với hồ sơ an toàn đã được thiết lập trong chỉ định này.

Bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid dương tính ba lần nguy cơ cao

Trong một nghiên cứu đa trung tâm nhãn mở ngẫu nhiên do điều tra viên tài trợ với xét nghiệm điểm cuối bị mù, rivaroxaban được so sánh với warfarin ở những bệnh nhân có tiền sử huyết khối, được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid và có nguy cơ cao về biến cố huyết khối (dương tính với cả 3 xét nghiệm kháng phospholipid: thuốc chống đông máu lupus , kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I). Thử nghiệm đã kết thúc sớm sau khi thu nhận 120 bệnh nhân do có quá nhiều biến cố giữa các bệnh nhân trong nhóm rivaroxaban. Thời gian theo dõi trung bình là 569 ngày. 59 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên với rivaroxaban 20 mg (15 mg cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) <50 mL / phút) và 61 dùng warfarin (INR 2,0-3,0). Các biến cố huyết khối tắc mạch xảy ra ở 12% bệnh nhân ngẫu nhiên dùng rivaroxaban (4 đột quỵ do thiếu máu cục bộ và 3 nhồi máu cơ tim). Không có biến cố nào được báo cáo ở những bệnh nhân ngẫu nhiên dùng warfarin. Chảy máu lớn xảy ra ở 4 bệnh nhân (7%) của nhóm rivaroxaban và 2 bệnh nhân (3%) của nhóm warfarin.

Trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã hoãn nghĩa vụ gửi kết quả của các nghiên cứu với SPIAMIB trong một hoặc nhiều nhóm bệnh nhi trong điều trị các biến cố huyết khối tắc mạch và trong việc phòng ngừa các biến cố huyết khối tắc mạch (xem phần *Liều dùng và cách dùng* để biết thông tin về việc sử dụng cho trẻ em).

13. Các đặc tính dược động học:

Hấp thu

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

Sự hấp thu của rivaroxaban qua đường uống gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống cao (80 - 100%) đối với liều viên 2,5 mg và 10 mg, bất kể tình trạng lúc đói / lúc ăn. Uống cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max} của rivaroxaban ở liều 2,5 mg và 10 mg. Rivaroxaban viên nén 2,5 mg và 10 mg có thể được uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Dược động học của rivaroxaban xấp xỉ tuyến tính lên đến khoảng 15 mg x 1 lần/ngày. Ở liều cao hơn rivaroxaban thể hiện sự hấp thu hạn chế hòa tan với sinh khả dụng giảm và tốc độ hấp thu giảm khi tăng liều. Điều này được đánh dấu rõ ràng hơn ở trạng thái đói hơn là ở trạng thái no. Sự thay đổi dược động học của rivaroxaban là vừa phải với sự thay đổi giữa các cá thể (CV%) nằm trong khoảng từ 30% đến 40%, ngoại trừ vào ngày phẫu thuật và ngày hôm sau khi sự thay đổi về phơi nhiễm cao (70%).

Sự hấp thu của rivaroxaban phụ thuộc vào vị trí phóng thích thuốc trong đường tiêu hóa. Giảm 29% và 56% AUC và C_{max} được so sánh đối với viên thuốc được báo cáo khi rivaroxaban nghiền nhỏ được phóng thích trong đoạn gần của ruột non. Sự tiếp xúc giảm hơn nữa khi rivaroxaban được giải phóng ở đoạn xa ruột non, hoặc đại tràng lên. Do đó, nên tránh sử dụng rivaroxaban qua đường dạ dày vì điều này có thể làm giảm hấp thu và liên quan đến tiếp xúc với rivaroxaban.

Tính sinh khả dụng (AUC và C_{max}) có thể so sánh được với rivaroxaban 20 mg nghiền ra dùng cho đường uống trộn với nước táo hoặc 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. Với đặc điểm dược động học tỷ lệ thuận với liều lượng của rivaroxaban, kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho những liều rivaroxaban thấp hơn.

Phân bố

Liên kết protein huyết tương ở người cao khoảng 92% đến 95%, với albumin huyết thanh là thành phần liên kết chính. Thể tích phân phối vừa phải với V_{ss} là khoảng 50 lít.

Chuyển hóa và thải trừ

Trong số liều rivaroxaban được sử dụng, khoảng 2/3 trải qua quá trình thoái biến theo chuyển hóa, một nửa sau đó được thải trừ

https://trungtamthuoc.com/

qua thận và nửa còn lại được thải trừ theo đường phân. 1/3 liều cuối cùng được thải trừ trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không thay đổi trong nước tiểu, chủ yếu qua bài tiết tích cực ở thận.

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

Rivaroxaban không thay đổi là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người, không có chất chuyển hóa tuần hoàn chính hoặc có hoạt tính. Với độ thanh thải toàn thân khoảng 10 L / h, rivaroxaban có thể được phân loại là chất có độ thanh thải thấp. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 1 mg, thời gian bán thải khoảng 4,5 giờ. Sau khi uống, tốc độ đào thải trở nên hạn chế. Sự thải trừ rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán hủy cuối từ 5 đến 9 giờ ở người trẻ và với thời gian bán hủy cuối từ 11 đến 13 giờ ở người cao tuổi.

Đối tượng đặc biệt

Giới tính:

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

Người cao tuổi:

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

Cân nặng:

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

Sự khác biệt giữa các dân tộc:

Không có sự khác nhau về dược động học và dược lực học thấy liên quan về mặt lâm sàng giữa các bệnh nhân Da trắng, Mỹ gốc Phi, Tây Ban Nha, Nhật Bản hoặc Trung Quốc khi dùng rivaroxaban.

Suy gan:

Bệnh nhân xơ gan suy gan nhẹ (được phân loại là Child Pugh A) chỉ có những thay đổi nhỏ về dược động học của rivaroxaban (tăng trung bình 1,2 lần AUC của rivaroxaban), gần như tương đương với nhóm chứng khỏe mạnh tương ứng của họ. Ở bệnh nhân xơ gan có suy gan trung bình (được phân loại là Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban đã tăng lên đáng kể 2,3 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh. AUC không cam kết tăng 2,6 lần. Những bệnh nhân này cũng bị giảm thải trừ rivaroxaban qua thận, tương tự như những bệnh nhân suy thận trung bình. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa tăng lên 2,6 ở bệnh nhân suy gan trung bình so với người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT tương tự bởi hệ số 2,1. Bệnh nhân suy gan trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban dẫn đến mối quan hệ dược động học/Dược lực học (PK / PD) giữa nồng độ và PT cao hơn.

SPIAMIB 10 được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng, bao gồm bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem phần *Chống chỉ định*).

Suy thận:

Có sự gia tăng phơi nhiễm rivaroxaban ngược lại với việc giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua các phép đo độ thanh thải creatinin. Ở những người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin CrCl: 50 - 80 ml / phút), trung bình (CrCl: 30 - 49 ml / phút) và nặng (CrCl: 15 - 29 ml / phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (AUC) đều tăng lần lượt 1,4; 1,5 và 1,6 lần. Sự gia tăng tương ứng về tác dụng dược lực học đã rõ ràng hơn. Ở những người bị suy thận nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa nói chung đã tăng lên lần lượt là 1,5; 1,9 và 2,0 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài thời gian PT cũng được tăng lên tương ứng với hệ số 1,3; 2,2 và 2,4. Không có dữ liệu ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml / phút.

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

Khuyến cáo không sử dụng thuốc ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml / phút. SPIAMIB 10 được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml / phút (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).

Dữ liệu dược động học ở bệnh nhân

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban để điều trị DVT cấp tính 20 mg ngày một lần, nồng độ trung bình hình học (khoảng thời gian dự đoán 90%) 2 - 4 giờ và khoảng 24 giờ sau khi dùng liều (đại diện cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng thời gian dùng thuốc) là 215 (22 - 535) và 32 (6 - 239) mcg / l, tương ứng.

Mối quan hệ dược động học / dược lực học

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

Trẻ em

An toàn và hiệu quả chưa được thiết lập cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược

https://trungtamthuoc.com/

lý an toàn, độc tính liều đơn, độc tính quang, độc tính di truyền, khả năng gây ung thư và độc tính ở trẻ vị thành niên.

Các tác dụng quan sát được trong các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại chủ yếu là do hoạt tính dược lực học của rivaroxaban tăng quá mức. Ở chuột, nồng độ IgG và IgA trong huyết tương tăng được thấy ở mức độ phơi nhiễm có liên quan về mặt lâm sàng.

Ở chuột, không thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột đực hoặc chuột cái. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản liên quan đến phương thức tác dụng dược lý của rivaroxaban (ví dụ: biến chứng xuất huyết). Độc tính đối với phôi thai (mất sau khi làm tổ, chậm phát triển / chậm phát triển, gan có nhiều đốm sáng màu) và tăng tỷ lệ dị tật thông thường cũng như thay đổi nhau thai được quan sát thấy ở nồng độ huyết tương có liên quan về mặt lâm sàng. Trong nghiên cứu trước và sau khi sinh ở chuột, khả năng sống của chuột con giảm được quan sát thấy ở những liều lượng độc đối với chuột mẹ.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x vỉ 10 viên.

Hộp 5 vỉ x vỉ 10 viên.

Hộp 10 vỉ x vỉ 10 viên.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°c, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Công ty cổ phần S.P.M (S.P.M Corporation)

www.spm.com.vn

Lô số 51, Khu công nghiệp Tân Tạo, Đường số 2, Phường Tân tạo A, Quận Bình Tân, Thành phố Hồ Chí Minh.

Đt: (028) 37507496 Fax: (028) 38771010

Tp Hồ Chí Minh, ngày 06 tháng 10 năm 2023

Đại diện hợp pháp của cơ sở đăng ký

Phó Giám Đốc

CÔNG TY CỔ PHẦN S.P.M

Ds. Nguyễn Thế Kỷ