



* Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng theo đơn thuốc

SUSOL 10

Viên nén bao phim

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

THÀNH PHẦN: Cho 1 viên

- Thành phần hoạt chất: Rivaroxaban 10 mg
- Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose 101, hydroxypropyl methylcellulose 6cPs, sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, macrogol 6000, talc, titanium dioxide, red iron oxide.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim (viên nén bao phim màu hồng gạch, hình tròn, một mặt có vạch ngang, một mặt trơn).

CHỈ ĐỊNH

- Phòng ngừa huyết khối tắc tĩnh mạch (VTE) ở các bệnh nhân người lớn được phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình.
- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và nghẽn mạch phổi (PE), và phòng ngừa DVT và PE tái phát ở người lớn.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Phòng ngừa huyết khối tắc tĩnh mạch (VTE) ở các bệnh nhân người lớn được phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình.

Liều khuyến cáo là 10 mg, uống một lần mỗi ngày. Liều khởi đầu nên được uống từ 6 đến 10 giờ sau khi phẫu thuật, với điều kiện là đã được cầm máu.

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

- Đối với các bệnh nhân sau khi tiến hành đại phẫu thuật khớp háng, thời gian điều trị là 5 tuần.
- Đối với các bệnh nhân sau khi tiến hành đại phẫu thuật khớp gối, thời gian điều trị là 2 tuần.

Nếu bỏ quên một liều, bệnh nhân nên uống bù ngay lập tức và sau đó tiếp tục uống một lần mỗi ngày vào ngày hôm sau như trước đây.

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

Liều khuyến cáo cho điều trị khởi đầu DVT hoặc PE cấp là 15 mg, 2 lần mỗi ngày trong 3 tuần đầu sau đó là 20 mg, 1 lần mỗi 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 bị DVT hoặc PE kích phát bởi các yếu tố nguy cơ chủ yếu tạm thời (như mới phẫu thuật lớn hoặc chấn thương). Thời gian điều trị dài hơn cần được xem xét ở những bệnh nhân bị DVT hoặc PE không kích phát bởi các yếu tố nguy cơ chủ yếu tạm thời, DVT hoặc PE không kích phát hoặc có tiền sử tái phát DVT hoặc PE.

Khi dự phòng kéo dài DVT và PE tái phát được chỉ định (sau khi hoàn thành ít nhất 6 tháng trị liệu cho DVT hoặc PE), liều khuyến cáo là 10 mg một lần mỗi ngày. Ở các bệnh nhân có nguy cơ cao tái phát DVT hoặc PE, chẳng hạn như những người mắc bệnh đi kèm phức tạp, hoặc đã bị tái phát DVT hoặc PE khi dự phòng kéo dài bằng thuốc này 10 mg, một lần mỗi ngày, nên xem xét sử dụng liều 20 mg một lần mỗi ngày.

Thời gian điều trị và liều chọn lựa cần được cá nhân hóa sau khi đánh giá cẩn thận về lợi ích điều trị và nguy cơ xuất huyết (xem phần cảnh báo).

	Khoảng thời gian	Chế độ liều	Tổng liều mỗi ngày
Điều trị và phòng ngừa DVT và PE tái phát	Ngày 1 -21	15 mg, 2 lần mỗi ngày	30 mg
	Ngày 22 trở đi	20 mg, 1 lần mỗi ngày	20 mg
Phòng ngừa DVT và PE tái phát	Sau khi hoàn tất 6 tháng điều trị DVT và PE	10 mg, một lần mỗi ngày hoặc 20 mg một lần mỗi ngày	10 mg hoặc 20 mg

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

Nếu bỏ quên một liều trong giai đoạn điều trị một lần mỗi ngày, bệnh nhân nên uống bù ngay lập tức, và tiếp tục vào ngày hôm sau với liều 1 lần mỗi ngày theo khuyến cáo. Không nên tăng liều gấp đôi trong cùng một ngày để bù cho liều đã quên.

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

Đối với các bệnh nhân đã được điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát, nên ngừng điều trị bằng VKA và bắt đầu điều trị bằng thuốc này khi chỉ số INR là $\leq 2,5$.

Khi chuyển đổi bệnh nhân từ VKA sang thuốc này, các giá trị INR sẽ tăng giả tạo sau khi uống thuốc này. INR này không có giá trị để đo hoạt tính chống đông của thuốc, và do đó không nên sử dụng.

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

Trong quá trình chuyển từ thuốc này sang VKA có khả năng xảy ra tình trạng chống đông không đầy đủ. Cần đảm bảo chống đông liên tục đầy đủ trong quá trình chuyển đổi sang thuốc chống đông thay thế khác. Cần lưu ý rằng thuốc này có thể góp phần vào việc làm tăng INR.

Ở các bệnh nhân chuyển đổi từ thuốc này sang VKA, thì nên dùng kết hợp VKA cho đến khi chỉ số INR $\geq 2,0$. Trong hai ngày đầu của giai đoạn chuyển đổi, nên sử dụng liều khởi đầu VKA chuẩn, sau khi đã chuẩn liều VKA, dựa theo các xét nghiệm INR. Trong khi bệnh nhân đang sử dụng cả thuốc này và VKA, thì không nên kiểm tra INR trước 24 giờ sau liều dùng thuốc này trước đó mà trước liều dùng thuốc này tiếp theo. Một khi ngưng thuốc này, có thể thực hiện xét nghiệm INR một cách đáng tin cậy ít nhất 24 giờ sau liều dùng cuối cùng.

Chuyển đổi từ thuốc chống đông dạng tiêm sang thuốc này

Đối với các bệnh nhân hiện đang sử dụng thuốc chống đông đường tiêm, cần ngừng sử dụng thuốc chống đông đó và bắt đầu dùng thuốc này từ 0 đến 2 giờ trước thời điểm sử dụng thuốc đó theo lịch trình tiếp theo (ví dụ như dùng heparin khối lượng phân tử thấp). sẽ là đúng hoặc tại thời điểm ngưng sử dụng một thuốc tiêm liên tục (ví dụ: heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch).

Chuyển đổi từ thuốc này sang thuốc chống đông đường tiêm

Nên cho dùng liều thuốc chống đông đường tiêm đầu tiên vào thời điểm dùng liều thuốc này tiếp theo.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin từ 15 - 29 ml/ phút) cho thấy nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban tăng đáng kể. Do đó, phải dùng thuốc thận trọng ở những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml/ phút.

- Để phòng ngừa VTE ở bệnh nhân trưởng thành đã qua phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin từ 50 - 80 ml/ phút) hoặc suy thận vừa (độ thanh thải creatinin từ 30- 49 ml/ phút).

- Để điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa DVT và PE tái phát, không cần điều chỉnh liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin từ 50 - 80 ml/ phút).

Ở bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin từ 30 - 49 ml/ phút) hoặc suy thận nặng (độ thanh thải creatinin từ 15 - 29 ml/ phút): nên dùng liều 15 mg, 2 lần mỗi ngày trong 3 tuần đầu. Sau đó, khi liều khuyến cáo là 20 mg, 1 lần mỗi ngày, nên xem xét giảm liều xuống còn 15 mg, 1 lần mỗi ngày nếu bệnh nhân được đánh giá là có nguy cơ xuất huyết cao hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Việc khuyến cáo sử dụng 15 mg là dựa trên mô hình PK và chưa được nghiên cứu trong bối cảnh lâm sàng này.

Khi liều khuyến cáo là 10 mg, 1 lần mỗi ngày, thì không cần chỉnh liều từ liều khuyến cáo.

Suy gan

Chống chỉ định thuốc này cho các bệnh nhân mắc bệnh gan kèm rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết trên lâm sàng bao gồm các bệnh nhân xơ gan có Child Pugh B và C.

Người cao tuổi

Không điều chỉnh liều cho người cao tuổi

Thể trọng và giới tính

Không điều chỉnh liều theo thể trọng và giới tính.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em từ 0 – 18 tuổi chưa được thiết lập. Chưa có dữ liệu. Do đó không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Cách dùng: Thuốc dùng qua đường uống, có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Đối với các bệnh nhân không thể nuốt cả viên, có thể nghiền viên thuốc và hòa với nước hoặc thức ăn lỏng như táo xay nhuyễn và uống ngay lập tức.

Viên thuốc nghiền nát cũng có thể cho dùng qua ống thông dạ dày với một lượng nước nhỏ sau đó tráng lại thêm bằng nước.

Khi cần liều rivaroxaban 15 mg thì chọn loại viên có hàm lượng rivaroxaban 15 mg thích hợp; cần dùng liều rivaroxaban 20 mg thì chọn loại viên rivaroxaban 20 mg hoặc 2 viên rivaroxaban 10 mg.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Xuất huyết tiến triển đáng kể trên lâm sàng.

- Có tổn thương hoặc tình trạng được xem là có nhiều nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng. Điều này có thể bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, có khối u ác tính với nguy cơ chảy máu cao, có tổn thương não hoặc cột sống gần đây, có phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt gần đây, xuất huyết nội sọ gần đây, đã biết hoặc nghi ngờ giãn tĩnh mạch thực quản, dị dạng động – tĩnh mạch, phình mạch máu hoặc các bất thường mạch máu lớn trong cột sống và nội sọ.
- Điều trị kết hợp với thuốc chống đông khác như heparin không phân đoạn (UFH), heparin khối lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v.), các dẫn chất heparin (fondaparinux, v.v.), các thuốc chống đông đường uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, v.v.) ngoại trừ các trường hợp đặc biệt trong liệu trình chuyển đổi thuốc chống đông (xem phần liều dùng) hoặc khi UFH được dùng với liều cần thiết để duy trì mở ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch trung ương
- Bệnh gan kèm rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết trên lâm sàng bao gồm các bệnh nhân xơ gan có Child Pugh B và C.
- Phụ nữ mang thai và cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cần giám sát lâm sàng phù hợp với thực hành chống đông trong suốt thời gian điều trị.

Nguy cơ xuất huyết

Cũng như các thuốc chống đông khác, bệnh nhân dùng thuốc này cần được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu xuất huyết. Cần thận trọng khi sử dụng trong các tình trạng tăng nguy cơ xuất huyết. Phải ngưng sử dụng thuốc này nếu có xuất huyết nặng xảy ra.

Trong các nghiên cứu lâm sàng xuất huyết niêm mạc (như chảy máu cam, xuất huyết lợi, đường tiêu hóa, đường sinh dục tiết niệu bao gồm xuất huyết âm đạo hoặc kinh nguyệt nhiều bất thường) và thiếu máu thường gặp hơn khi điều trị bằng thuốc này dài hạn so với điều trị bằng VKA. Do đó, ngoài việc giám sát lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm hemoglobin/ hematocrit có thể có giá trị để phát hiện xuất huyết bị che lấp và đánh giá mức độ chảy máu quá mức trên lâm sàng phù hợp.

Một vài phân nhóm 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 các biến chứng chảy máu và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị. Ở những bệnh nhân dùng thuốc này để phòng ngừa VTE sau phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình, điều này có thể được thực hiện bằng cách kiểm tra thể chất của bệnh nhân thường xuyên, theo dõi chặt chẽ việc dẫn lưu vết thương phẫu thuật và đo huyết sắc tố định kỳ.

Bất kỳ sự sụt giảm về huyết sắc tố hoặc huyết áp nào không giải thích được đều phải tìm kiếm vị trí chảy máu.

Mặc dù điều trị bằng thuốc này không cần theo dõi nồng độ tiếp xúc định kỳ, nhưng đo nồng độ rivaroxaban bằng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa đã hiệu chuẩn có thể có ích lợi trong các trường hợp ngoại lệ khi sự am hiểu về nồng độ tiếp xúc rivaroxaban có thể giúp đưa ra quyết định lâm sàng, như quá liều và phẫu thuật khẩn cấp.

Suy thận

Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/ phút) nồng độ rivaroxaban trong huyết tương có thể tăng đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần) điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Cần dùng thuốc này thận trọng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 15 - 29 ml/ phút. Không khuyến cáo dùng cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/ phút.

Cần sử dụng thận trọng thuốc này cho các bệnh nhân bị suy thận vừa (độ thanh thải creatinin từ 30 - 49 ml/ phút) dùng kết hợp với các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương.

Tương tác với các thuốc khác

Không khuyến cáo dùng thuốc này cho các bệnh nhân đang điều trị toàn thân bằng các chất kháng nấm nhóm azole (như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) hoặc thuốc ức chế protease kháng HIV (như ritonavir). Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh CYP3A4 và P-gp và do đó có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban đến mức độ có liên quan đến lâm sàng (trung bình gấp 2,6 lần) điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết.

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

Các yếu tố nguy cơ xuất huyết khác

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

- Rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải.
- Tăng huyết áp động mạch nặng chưa kiểm soát được.
- Bệnh đường tiêu hóa khác không loét tiến triển có thể dẫn đến các biến chứng xuất huyết (như bệnh viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày – thực quản).
- Bệnh lý vồng mạc do mạch máu.
- Giãn phế quản hoặc tiền sử xuất huyết phổi.

Các bệnh nhân có van tim giả

Không nên sử dụng rivaroxaban để điều trị dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân gần đây mới được thay van động mạch chủ qua đường ống thông (TAVR). Tính an toàn và hiệu quả của thuốc này chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có van tim giả; do đó, chưa có dữ liệu để ủng hộ rằng thuốc này mang lại sự chống đông đầy đủ cho đối tượng bệnh nhân này. Không khuyến cáo dùng thuốc này cho các bệnh nhân này.

Các bệnh nhân bị hội chứng kháng phospholipid

Không khuyến cáo dùng thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp (DOACs) bao gồm cả rivaroxaban cho các bệnh nhân có tiền sử bị huyết khối được chẩn đoán là mắc hội chứng kháng phospholipid. Đặc biệt đối với những bệnh nhân dương tính gấp ba (đối với thuốc chống đông lupus, kháng thể anticardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), điều trị bằng DOAC có thể liên quan đến việc tăng tỷ lệ tái phát biến cố huyết khối 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 những bệnh nhân đã phẫu thuật gãy xương hông để đánh giá tính hiệu quả và an toàn.

Các bệnh nhân PE có huyết động không ổn định hoặc bệnh nhân cần điều trị tiêu huyết khối hoặc làm thủ thuật lấy bỏ vật nghẽn mạch phổi

Không khuyến cáo dùng thuốc này thay thế cho heparin không phân đoạn cho các bệnh nhân bị nghẽn mạch phổi có huyết động không ổn định hoặc có thể dùng thuốc làm tan huyết khối hoặc làm thủ thuật

lấy bỏ vật nghẽn mạch phổi do tính an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được thiết lập trong các tình huống lâm sàng này.

Gây tê tùy sống/ ngoài màng cứng hoặc chọc dò

Khi gây tê trực thần kinh (gây tê tùy sống/ ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tùy sống/ ngoài màng cứng, các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để ngăn ngừa biến chứng huyết khối có nguy cơ gây ra tình trạng tụ máu ngoài màng cứng hoặc tùy sống có thể dẫn đến bị liệt lâu dài. Nguy cơ này có thể tăng cao do sử dụng đặt ống thông ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến việc cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng do chấn thương hoặc tái chọc dò màng cứng hoặc tùy sống. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên về các dấu hiệu và triệu chứng suy thần kinh (như tê chân hoặc chân yếu, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu suy thần kinh được ghi nhận, cần phải chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp trực thần kinh, bác sĩ cần cân nhắc nguy cơ và lợi ích tiềm tàng ở bệnh nhân đã hoặc sắp dùng thuốc chống đông để dự phòng huyết khối.

Để giảm nguy cơ xuất huyết liên quan đến việc sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê trực thần kinh (màng cứng/ tùy sống) hoặc chọc dò tùy sống, hãy xem xét hồ sơ được động học của rivaroxaban. Việc đặt hoặc rút bỏ ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò thất lưng được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông của rivaroxaban được ước tính là thấp.

Ít nhất phải qua 18 giờ sau khi dùng rivaroxaban lần cuối mới được rút bỏ ống thông ngoài màng cứng. Sau khi rút bỏ ống thông, ít nhất phải qua 6 giờ trước khi cho dùng liều rivaroxaban tiếp theo.

Nếu bị sang thương do chọc dò, việc sử dụng rivaroxaban cần phải hoãn lại 24 giờ.

Khuyến cáo về liều dùng trước và sau khi phẫu thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật ngoài các phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình.

Nếu cần phải thực hiện thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, phải ngưng dùng rivaroxaban 10 mg ít nhất 24 giờ trước khi can thiệp, nếu có thể và dựa trên sự phán đoán lâm sàng của bác sĩ.

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

Thuốc này cần được bắt đầu lại càng sớm càng tốt sau khi tiến hành phẫu thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật miễn là tình trạng lâm sàng cho phép và việc cầm máu đã được thiết lập đầy đủ theo quyết định của bác sĩ điều trị.

Người cao tuổi

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

Các phản ứng ở da

Các phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử da nhiễm độc và hội chứng DRESS, đã được báo cáo trong quá trình giám sát sau tiếp thị liên quan đến việc sử dụng rivaroxaban. Các bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất bị các phản ứng này trong giai đoạn đầu trị liệu: Việc khởi phát phản ứng đa số xảy ra trong những tuần đầu điều trị. Cần ngưng dùng rivaroxaban khi mới xuất hiện phát ban da nghiêm trọng (ví dụ như lan rộng, dữ dội và/ hoặc phỏng rộp) hoặc bất kỳ dấu hiệu nào về quá mẫn kèm với tổn thương niêm mạc.

Lactose

Do sản phẩm này có chứa tá dược lactose monohydrate, không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có thai

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc này chưa được thiết lập ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Do độc tính sinh sản tiềm tàng, nguy cơ xuất huyết nội tại và bằng chứng cho thấy rivaroxaban đi qua nhau thai. Chống chỉ định thuốc này trong thai kỳ.

Phụ nữ có khả năng mang thai cần tránh mang thai trong khi điều trị bằng rivaroxaban.

Phụ nữ cho con bú

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc này chưa được thiết lập ở phụ nữ cho con bú. Dữ liệu từ động vật cho thấy rivaroxaban được tiết vào sữa. Do đó, chống chỉ định thuốc này trong thời gian cho con bú. Cần đưa ra quyết định có nên ngưng cho con bú hoặc ngưng điều trị.

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

Thuốc này không có hoặc có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Các tác dụng phụ như ngất (ít gặp) và chóng mặt (thường gặp) đã được báo cáo. Bệnh nhân gặp những tác dụng phụ này thì không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Các thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp

Dùng kết hợp rivaroxaban với ketoconazole (400 mg một lần mỗi ngày) hoặc ritonavir (600 mg hai lần một ngày) dẫn đến tăng gấp 2,6 lần/ 2,5 lần AUC trung bình của rivaroxaban và tăng gấp 1,7 lần/ 1,6 lần C_{max} trung bình của rivaroxaban, làm tăng đáng kể các tác dụng dược lực học có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Do đó, không nên sử dụng thuốc này cho các bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với thuốc kháng nấm nhóm azole như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc thuốc ức chế protease HIV. Các hoạt chất này là các chất ức chế CYP3A4 và P-gp mạnh.

Các chất chỉ ức chế mạnh một trong các con đường thải trừ của rivaroxaban, CYP3A4 hoặc P-gp, được dự kiến sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban với mức độ thấp hơn. Chẳng hạn như clarithromycin (500 mg 2 lần một ngày), được coi là chất ức chế CYP3A4 mạnh và chất ức chế P-gp trung bình, dẫn đến tăng AUC trung bình của rivaroxaban 1,5 lần và C_{max} 1,4 lần. Sự tương tác với clarithromycin có thể không liên quan đến lâm sàng ở đa số các bệnh nhân nhưng có thể là quan trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (bệnh nhân suy thận).

Erythromycin (500 mg 3 lần một ngày), ức chế CYP3A4 và P-gp trung bình, dẫn đến tăng gấp 1,3 lần AUC và C_{max} trung bình của rivaroxaban. Sự tương tác với erythromycin có thể không liên quan đến lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể là quan trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

Ở những đối tượng bị suy thận nhẹ erythromycin (500 mg 3 lần một ngày) dẫn đến sự gia tăng gấp 1,8 lần AUC trung bình của rivaroxaban và tăng gấp 1,6 lần C_{max} khi so sánh với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Ở những đối tượng bị suy thận vừa, erythromycin dẫn đến tăng gấp 2,0 lần AUC trung bình của rivaroxaban và tăng C_{max} gấp 1,6 lần so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Tác dụng của erythromycin là cộng thêm đối với người suy thận.

Fluconazole (400 mg 1 lần mỗi ngày), được cho là chất ức chế CYP3A4 trung bình, dẫn đến tăng 1,4 lần AUC trung bình của rivaroxaban và tăng C_{max} trung bình 1,3 lần. Sự tương tác với fluconazole có thể không liên quan đến lâm sàng ở đa số các bệnh nhân nhưng có thể là quan trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (bệnh nhân suy thận).

Đối với dronedarone, cần tránh dùng kết hợp với rivaroxaban do các dữ liệu lâm sàng còn hạn chế.

Thuốc chống đông

Sau khi sử dụng kết hợp enoxaparin (liều đơn 40 mg) với rivaroxaban (liều đơn 10 mg), đã thấy tác dụng cộng thêm trên hoạt tính kháng yếu tố Xa mà không thấy tác dụng cộng thêm trên các xét nghiệm đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng đến dược động học của rivaroxaban.

Do sự gia tăng nguy cơ xuất huyết, cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị kết hợp với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác.

Các NSAID/ chất ức chế kết tập tiểu cầu

Không thấy có sự kéo dài thời gian chảy máu liên quan trên lâm sàng sau khi dùng kết hợp rivaroxaban (15 mg) và naproxen 500 mg. Tuy nhiên, có thể có những cá nhân có đáp ứng với dược lực rõ rệt hơn.

Không thấy có tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng rivaroxaban kết hợp với acetylsalicylic acid 500 mg.

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

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị cùng lúc với các NSAID (bao gồm acid acetylsalicylic) và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu vì những thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Các thuốc SSRI/ SNRI

Cũng như các thuốc chống đông khác, khả năng có thể tồn tại là bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao hơn trong trường hợp sử dụng kết hợp với các thuốc SSRI hoặc SNRI do có tác dụng trên tiểu cầu đã được báo cáo. Khi được sử dụng đồng thời với rivaroxaban trên lâm sàng, đã thấy tỷ lệ xuất huyết cao hơn có liên quan nhiều hoặc không liên quan trên lâm sàng ở tất cả các nhóm điều trị.

Warfarin

Chuyển đổi bệnh nhân từ thuốc đối kháng vitamin K 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 thời gian prothrombin/ INR (Neoplastin) tăng thêm nhiều hơn mức cộng hợp (có thể thấy giá trị INR tăng lên tới 12), trong khi tác dụng trên aPTT, ức chế hoạt tính của 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 hoạt tính chống yếu tố Xa, PiCT và HepTest vì các xét nghiệm này không bị ảnh hưởng bởi warfarin. Vào ngày thứ tư sau liều warfarin cuối cùng, tất cả các xét nghiệm (bao gồm PT, aPTT, ức chế hoạt tính của yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh tác dụng của rivaroxaban.

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của warfarin trong giai đoạn chuyển đổi, có thể dùng phép đo INR ở thời điểm rivaroxaban đạt nồng độ đáy (24 giờ sau khi uống liều rivaroxaban trước đó) vì xét nghiệm này bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban tại thời điểm này là ít nhất.

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

Các thuốc gây cảm ứng CYP3A4

Việc sử dụng kết hợp rivaroxaban với chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh rifampicin đã dẫn đến giảm 50% AUC trung bình của rivaroxaban, với sự giảm song song tác dụng dược lực. Việc sử dụng đồng thời rivaroxaban với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (như phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) cũng có thể dẫn đến giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Do đó, nên tránh dùng kết hợp với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh trừ khi bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

Các liệu pháp kết hợp khác

Không thấy các tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng rivaroxaban kết hợp với midazolam (cơ chất của CYP3A4), digoxin (cơ chất của P-gp), atorvastatin (cơ chất của CYP3A4 và P-gp) hoặc omeprazole (chất ức chế bơm proton). Rivaroxaban không ức chế cũng không gây cảm ứng các đồng phân CYP chính nào khác như CYP3A4.

Thực phẩm

Không thấy có sự tương tác nào với thực phẩm trên lâm sàng.

Các thông số xét nghiệm

Các thông số đông máu (như PT, aPTT, HepTest) bị ảnh hưởng bởi cơ chế tác dụng của rivaroxaban như dự đoán.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng phụ được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 và sau tiếp thị* được sắp xếp theo phân loại hệ cơ quan và tần suất được liệt kê trong bảng sau:

Thường gặp ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10000$)	Tần suất chưa rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết				
Thiếu máu (bao gồm các thông số xét nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu (bao gồm số lượng tiểu cầu tăng) ^A Giảm tiểu cầu			
Rối loạn hệ miễn dịch				
	Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch và phù dị ứng		Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ	
Rối loạn hệ thần kinh				
Chóng mặt, đau đầu	Xuất huyết não và nội sọ, ngất			
Rối loạn mắt				
Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)				
Rối loạn tim				

	Nhịp tim nhanh			
Rối loạn mạch máu				
Hạ huyết áp, tụ máu				
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất				
Chảy máu cam, xuất huyết				
Rối loạn tiêu hóa				
Chảy máu lợi, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm xuất huyết dạ dày – ruột và đau bụng), khó tiêu, buồn nôn, táo bón ^A , tiêu chảy, nôn ^A	Khô miệng			
Rối loạn gan mật				
Tăng transaminase	Suy gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm máu ^A , tăng GGT ^A	Vàng da, tăng bilirubin liên hợp (có hoặc không kèm theo tăng ALT), ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan)		
Rối loạn da và mô dưới da				
Ngứa (bao gồm các trường hợp hiếm gặp về ngứa toàn thân), phát ban, bầm máu, xuất huyết da và dưới da	Mề đay		Hội chứng Stevens-Johnson/ Hội chứng hoại tử da nhiễm độc, hội chứng DRESS	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết				
Đau ở tứ chi ^A	Tràn máu khớp	Xuất huyết cơ		Hội chứng khoang thứ phát do chảy máu
Rối loạn thận và tiết niệu				
Xuất huyết đường tiết niệu (bao gồm tiểu máu và rong kinh ^B), suy thận (bao gồm tăng creatinin máu,				Suy thận/ suy thận cấp thứ phát do chảy máu đủ để gây ra

tăng urê máu)					giảm tưới máu
Rối loạn tổng quát					
Sốt ^A , phù ngoại biên, giảm sức lực và năng lượng chung (bao gồm mệt mỏi và suy nhược)	Cảm thấy không khỏe (bao gồm khó ở)	Phù cục bộ ^A			
Đang điều nghiên					
	Tăng LDH ^A , tăng lipase ^A , tăng amylase ^A				
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng về thủ thuật					
Xuất huyết sau phẫu thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật và xuất huyết vết thương), thâm tím, xuất tiết vết thương ^A		Phình mạch máu giả ^C			

Ghi chú:

- A: Quan sát thấy trong phòng ngừa VTE ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình.
- B: Quan sát thấy trong điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát là rất phổ biến ở phụ nữ <55 tuổi.
- C: Ít gặp trong phòng ngừa biến cố xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau khi điều trị ACS (sau can thiệp mạch vành qua da).
- * Áp dụng cách tiếp cận các tác dụng phụ được chọn lọc trước. Vì tỷ lệ tác dụng phụ không tăng và không có tác dụng phụ mới được xác định, dữ liệu nghiên cứu của COMPASS không bao gồm tính tần suất trong bảng này.

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

Các trường hợp hiếm gặp quá liều đến 600 mg đã được báo cáo không có các biến chứng chảy máu hoặc các tác dụng phụ khác. Do sự hấp thu hạn chế, dự kiến có hiệu ứng trần không tăng thêm nồng độ tiếp xúc trung bình trong huyết tương ở các liều trên liều điều trị rivaroxaban 50 mg hoặc cao hơn.

Đã có một chất làm đảo chiều chuyên biệt (andexanet alfa) làm ức chế tác dụng dược lực học của rivaroxaban (tham khảo Tóm tắt về đặc tính thuốc của andexanet alfa).

Có thể xem xét sử dụng than hoạt để giảm sự hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban.

Xử trí xuất huyết

Nếu xảy ra biến chứng xuất huyết ở một bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, thì nên tạm hoãn việc dùng thuốc rivaroxaban tiếp theo hoặc ngưng hẳn điều trị nếu thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 đến 13 giờ.

Việc xử trí cần được cá nhân hóa tùy theo mức độ nghiêm trọng và vị trí của xuất huyết. Nếu cần có thể điều trị triệu chứng phù hợp, chẳng hạn như ép cơ học (đối với chảy máu cam nặng), cầm máu phẫu thuật bằng các quy trình cầm máu, truyền dịch và hỗ trợ huyết động, các sản phẩm máu (hồng cầu lắng hoặc huyết tương tươi đông lạnh đóng gói, tùy thuộc vào bệnh thiếu máu hoặc rối loạn đông máu đi kèm) hoặc tiểu cầu.

Nếu xuất huyết không thể kiểm soát được bằng các biện pháp trên, thì cần xem xét dùng một chất đảo chiều chất ức chế yếu tố Xa đặc hiệu (andexanet alfa), ức chế tác dụng được lực học của rivaroxaban, hoặc một chất đảo chiều chất tiền đông máu chuyên biệt, như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (APCC) hoặc yếu tố tái tổ hợp VIIa (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện tại có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng các thuốc này ở những người dùng rivaroxaban. Khuyến cáo cũng dựa trên dữ liệu phi lâm sàng hạn chế. Cần xem xét tái sử dụng lại yếu tố tái kết hợp VIIa và chuẩn liều tùy theo sự cải thiện xuất huyết. Tùy thuộc vào tình trạng địa phương, nên xem xét tham khảo ý kiến một chuyên gia về đông máu trong trường hợp chảy máu nhiều.

Protamine sulphate và vitamin K không được cho là có ảnh hưởng đến hoạt tính chống đông của rivaroxaban. Kinh nghiệm còn hạn chế về việc dùng acid tranexamic và không có kinh nghiệm dùng acid aminocaproic và aprotinin ở những người dùng rivaroxaban. Không có cơ sở khoa học về lợi ích cũng như không có kinh nghiệm với việc sử dụng chất cầm máu toàn thân desmopressin ở những người sử dụng rivaroxaban. Do rivaroxaban gắn kết cao với protein huyết tương nên dự kiến sẽ không thể thẩm tách được.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: B01A F01. Nhóm thuốc: Thuốc chống huyết khối, ức chế trực tiếp yếu tố Xa.

Cơ chế tác dụng

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

Tác dụng dược lực học

Sự ức chế hoạt tính yếu tố Xa phụ thuộc liều được ghi nhận ở người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc liều với sự liên quan chặt chẽ với nồng độ trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu Neoplastin được sử dụng cho xét nghiệm. Các thuốc thử khác sẽ cho kết quả khác nhau. Kết quả của PT được biểu thị theo giây, bởi vì INR chỉ được định cỡ và có giá trị cho coumarin và không thể dùng cho bất kỳ thuốc chống đông nào khác.

Ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật chỉnh hình lớn, 5/95 phần trăm cho PT (Neoplastin) 2 - 4 giờ sau khi uống thuốc (tức là tại thời điểm có hiệu lực 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 lâm sàng về sự đảo chiều dược lực học rivaroxaban ở những người trưởng thành khỏe mạnh (n = 22), tác dụng của liều đơn (50 IU / kg) của hai loại PCC khác nhau, PCC gồm 3 yếu tố đông máu (yếu tố II, IX và X) và PCC gồm 4 yếu tố đông máu (yếu tố II, VII, IX và X) đã được đánh giá. PCC gồm 3 yếu tố làm giảm giá trị Neoplastin PT trung bình khoảng 1,0 giây trong vòng 30 phút, so với mức giảm khoảng 3,5 giây quan sát thấy ở PCC gồm 4 yếu tố. Ngược lại, PCC gồm 3 yếu tố có tác động tổng thể lớn hơn và nhanh hơn trong việc đảo ngược những thay đổi trong việc tạo thrombin nội sinh so với PCC gồm 4 yếu tố.

Thời gian thromboplastin một phần được kích hoạt (aPTT) và HepTest cũng được kéo dài một cách phụ thuộc liều; tuy nhiên, không khuyến cáo dùng chúng 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 qui lâm sàng. Tuy nhiên, nếu nồng độ rivaroxaban được chỉ định trên lâm sàng có thể được đo bằng các xét nghiệm định lượng chống yếu tố Xa đã hiệu chuẩn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Rivaroxaban được hấp thu nhanh chóng với nồng độ đỉnh (C_{max}) đạt được trong 2 - 4 giờ sau khi uống thuốc.

Sự hấp thu qua đường uống của rivaroxaban gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống cao (80 - 100%) đối với viên 2,5 mg và 10 mg, bất chấp ở tình trạng nhịn đói/ ăn no. Uống thuốc với thức ăn không ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max} rivaroxaban ở liều 2,5 mg và 10 mg. Rivaroxaban 2,5 mg và 10 mg có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Dược động học rivaroxaban là gần như tuyến tính ở liều lên đến khoảng 15 mg một lần mỗi ngày. Ở liều cao hơn, rivaroxaban hiển thị độ hòa tan giới hạn sự hấp thu với sự giảm sinh khả dụng và giảm tốc độ hấp thu khi tăng liều. Điều này rõ rệt hơn ở trạng thái nhịn đói so với trạng thái ăn no. Sự thay đổi về dược động học của rivaroxaban là trung bình với độ biến thiên giữa các cá nhân (CV%) dao động từ 30% đến 40%, ngoài ngày phẫu thuật và ngày hôm sau khi độ biến thiên về nồng độ tiếp xúc cao (70%).

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

Sinh khả dụng (AUC và C_{max}) là tương đương với rivaroxaban 20 mg dùng đường uống dưới dạng viên nén nghiền nát hòa trong thức ăn sệt như cháo xay, hoặc hỗn dịch trong nước và dùng qua ống thông dạ dày sau bữa ăn lỏng, so với uống cả viên thuốc. Dựa vào hồ sơ dược động học tỷ lệ theo liều có thể dự đoán được của rivaroxaban, kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có khả năng áp dụng cho liều rivaroxaban thấp hơn.

Phân bố

Sự gắn kết với protein huyết tương ở người là cao khoảng 92% đến 95%, với albumin huyết thanh là thành phần gắn kết chính. Thể tích phân bố ở mức trung bình với V_{ss} là khoảng 50 lít.

Chuyển hóa và thải trừ

Trong số liều dùng rivaroxaban, khoảng 2/3 trải qua quá trình chuyển hóa thoái hóa, một nửa sau đó được thải trừ hoàn toàn qua thận và một nửa còn lại được thải trừ qua đường phân. 1/3 cuối cùng của liều dùng được bài tiết trực tiếp qua thận dưới dạng không đổi trong nước tiểu, chủ yếu qua sự bài tiết chủ động ở thận.

Rivaroxaban được chuyển hóa qua các cơ chế độc lập CYP3A4, CYP2J2 và cơ chế không phụ thuộc CYP. Sự thoái biến qua oxy hóa nhóm morpholinone và sự thủy phân các nối amide là các vị trí chủ yếu của sự chuyển hóa. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, rivaroxaban là cơ chất của chất vận chuyển các protein P-gp (P-glycoprotein) và Bcrp (protein kháng ung thư vú).

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

Các đối tượng đặc biệt

Giới tính

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

Người cao tuổi

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

Thể trọng

Sự cực đoan về trọng lượng cơ thể (< 50 kg hoặc > 120 kg) chỉ có ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban (dưới 25%). Không cần điều chỉnh liều.

Chủng tộc

Không có sự khác biệt liên quan đến lâm sàng giữa các bệnh nhân da trắng, người Mỹ gốc Phi, người gốc Tây Ban Nha, người Nhật Bản hoặc Trung Quốc đã được quan sát về dược động học và dược lực học của rivaroxaban.

Suy gan

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

Sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa tăng theo hệ số 2,6 ở các bệnh nhân suy gan trung bình so với những người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT cũng tăng tương tự theo hệ số 2,1. Bệnh nhân suy gan trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban dẫn đến mối quan hệ PK/ PD dốc hơn giữa nồng độ và PT.

Chống chỉ định thuốc này ở những bệnh nhân mắc bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu trên lâm sàng, bao gồm cả bệnh nhân xơ gan có Child Pugh B và C.

Suy thận

Có sự tăng nồng độ tiếp xúc rivaroxaban liên quan đến suy giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua các phép đo độ thanh thải creatinin. Ở những người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/ phút), suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/ phút) và suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/ phút), nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban (AUC) tăng lần lượt 1,4 lần 1,5 lần và 1,6 lần. Sự tăng các tác dụng dược lực học tương ứng càng rõ rệt hơn. Ở những người bị suy

thận nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế hoạt tính yếu tố Xa nói chung lần lượt tăng theo hệ số 1,5, 1,9 và 2,0 so với những người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT tương tự tăng lần lượt theo hệ số 1,3; 2,2 và 2,4. Chưa có dữ liệu ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml/ phút.

Do rivaroxaban gắn kết với protein huyết tương cao dự kiến sẽ không thể thẩm tách được.

Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml/ phút. Dùng thận trọng thuốc này ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/ phút.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc này chưa được thiết lập cho trẻ em và thanh thiếu niên đến 18 tuổi.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vỉ hoặc 3 vỉ x 10 viên (vỉ nhôm – PVC/ PVdC).

Hộp 1 vỉ x 14 viên (vỉ nhôm – PVC/ PVdC).

BẢO QUẢN: Nơi nhiệt độ không quá 30⁰C, tránh ẩm.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Reliv 
JOINT STOCK Co.

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM RELIV

Địa chỉ: Khu A, số 18, đường Lê Thị Sọc, ấp 2A, xã Tân Thạnh Tây, huyện Củ Chi, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

