

2. TIÊU BAN DƯỢC LÝ



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC ĐÃ CẬP NHẬT

Rx

ZarelAPC 2.5

Rivaroxaban 2,5 mg

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

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

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

Thành phần hoạt chất:

Rivaroxaban2,5 mg

Thành phần tá dược: Lactose; Microcrystalline cellulose; Natri croscarmellose; Colloidal anhydrous silica; Magnesi stearat; Hydroxypropyl cellulose; Natri lauryl sulfat; Opadry II white (Polyvinyl alcohol, Titan dioxyd, Macrogol, Talc, Lecithin); Yellow iron oxyd.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim màu vàng, hình tròn, hai mặt khum, một mặt có logo  đập trên viên, một mặt trơn.

3. Chỉ định

- Viên nén bao phim ZarelAPC 2.5 được dùng phối hợp với acid acetylsalicylic (ASA) đơn trị liệu hoặc với ASA có kết hợp clopidogrel hoặc ticlopidin, được chỉ định để phòng huyết khối ở người lớn sau hội chứng mạch vành cấp (ACS) có tăng dấu ấn sinh học của tim.

- Viên nén bao phim ZarelAPC 2.5 được dùng phối hợp với acid acetylsalicylic (ASA), được chỉ định để phòng ngừa biến cố huyết khối ở người lớn mắc bệnh động mạch vành (CAD) hoặc có triệu chứng bệnh động mạch ngoại biên (PAD) có nguy cơ cao bị thiếu máu cục bộ.

4. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng

Dùng đường uống.

Thuốc có thể uống cùng hoặc không với thức ăn (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc và Dược động học*).

Đối với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, thì có thể nghiền viên thuốc ZarelAPC 2.5 và trộn với nước hay thức ăn mềm như nước táo ngay trước khi dùng và được dùng qua đường uống. Sau khi uống viên ZarelAPC 2.5 được nghiền ra, thì nên dùng tiếp thức ăn ngay sau đó.

Viên ZarelAPC 2.5 nghiền ra có thể được cho qua ống thông dạ dày sau khi chắc chắn việc đặt ống thông đúng. Viên thuốc nghiền ra nên được dùng với một lượng nước nhỏ qua ống thông dạ dày sau đó được tráng với nước. Sau khi uống viên ZarelAPC 2.5 được nghiền ra, thì nên dùng tiếp thức ăn dùng cho nuôi ăn qua đường ruột ngay sau đó (xem phần *Dược động học*).

Liều dùng

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

• Hội chứng mạch vành cấp (ACS)

Bệnh nhân dùng 1 viên ZarelAPC 2.5 x 2 lần/ngày. Bệnh nhân cũng cần uống hằng ngày 1 liều ASA từ 75-100 mg hoặc 1 liều hằng ngày ASA 75-100 mg phối hợp với 1 liều hằng ngày

clopidogrel 75 mg hoặc một liều chuẩn hằng ngày của ticlopidin.

Việc điều trị nên được đánh giá định kỳ trên từng bệnh nhân để cân nhắc nguy cơ thiếu máu cục bộ so với nguy cơ chảy máu. Thời gian điều trị kéo dài đến hơn 12 tháng nên tùy vào từng bệnh nhân vì kinh nghiệm còn hạn chế khi dùng trên 24 tháng.

Nên bắt đầu điều trị với ZarelAPC 2.5 nên càng sớm càng tốt sau khi ổn định các chỉ số của biến cố hội chứng mạch vành cấp (ACS) (bao gồm cả thủ thuật tái tưới máu); 24 giờ đầu tiên sau khi nhập viện và ngay khi ngưng điều trị bằng thuốc chống đông đường tiêm.

• Bệnh động mạch vành (CAD)/ Bệnh động mạch ngoại biên (PAD)

Bệnh nhân dùng 1 viên ZarelAPC 2.5 x 2 lần/ngày. Bệnh nhân cũng cần dùng hằng ngày 1 liều ASA từ 75-100 mg.

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

Ở những bệnh nhân có biến cố huyết khối cấp tính hoặc thủ thuật mạch máu và cần trị liệu kép kháng tiểu cầu (DAPT), việc tiếp tục dùng 1 viên ZarelAPC 2.5 x 2 lần/ngày tùy thuộc vào từng loại biến cố hoặc thủ thuật và chế độ điều trị chống kết tập tiểu cầu. Tính an toàn và hiệu quả của 1 viên rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ ngày kết hợp ASA có cộng thêm clopidogrel hoặc ticlopidin chỉ được nghiên cứu ở những bệnh nhân mới bị ACS (xem phần *Chỉ định*). Trị liệu kép kháng tiểu cầu chưa được nghiên cứu khi dùng phối hợp với 1 viên rivaroxaban 2,5 mg x 2 lần/ ngày ở bệnh nhân mắc CAD/ PAD (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc & Dược lý học*).

Nếu bệnh nhân quên dùng một liều, cần tiếp tục dùng liều thông thường ZarelAPC 2.5 vào thời điểm khuyến cáo uống viên tiếp theo. Không nên gấp đôi liều để bù liều đã quên.

• Chuyển từ thuốc kháng Vitamin K (VKA) sang rivaroxaban

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

• Chuyển từ rivaroxaban sang các thuốc kháng Vitamin K (VKA)

Có khả năng tác dụng chống đông máu không đầy đủ trong thời gian chuyển tiếp từ rivaroxaban sang VKA. Cần đảm bảo chống đông đầy đủ liên tục

trong bất kỳ thời gian chuyển tiếp sang một thuốc chống đông thay thế khác. Cần lưu ý rằng rivaroxaban có thể góp phần làm tăng chỉ số INR.

Ở bệnh nhân chuyển từ rivaroxaban sang VKA, VKA nên được sử dụng đồng thời cho tới khi chỉ số INR $\geq 2,0$.

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 Rivaroxaban và VKA, nên kiểm tra chỉ số INR trước liều kế tiếp của rivaroxaban nhưng phải sau 24 giờ so với liều trước đó. Khi ngừng sử dụng rivaroxaban, tiến hành xét nghiệm INR 24 giờ sau liều cuối cùng để có kết quả tin cậy (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc & Dược động học*).

• Chuyển từ các thuốc chống đông đường tiêm sang rivaroxaban

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

• Chuyển từ rivaroxaban sang các thuốc chống đông đường tiêm

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

Các đối tượng đặc biệt

- **Suy thận**
Dữ liệu lâm sàng hạn chế ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban huyết tương tăng lên đáng kể. Do đó, thận trọng khi dùng rivaroxaban ở những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban trên những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc & Dược động học*).
- **Suy gan:**
Chống chỉ định rivaroxaban ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu và nguy cơ chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng bao gồm các bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem phần *Chống chỉ định & Dược động học*).
- **Người già:**
Không cần chỉnh liều (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc & Dược động học*).
- **Cân nặng cơ thể:**
Không cần chỉnh liều (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc & Dược động học*).
- **Giới tính:**
Không cần chỉnh liều (xem phần *Dược động học*).
- **Trẻ em:**
Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 0-18 tuổi chưa được thiết lập.

Không có dữ liệu. Vì vậy, rivaroxaban không được khuyến cáo cho trẻ dưới 18 tuổi.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn cảm với rivaroxaban hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang chảy máu đáng kể trên lâm sàng.
- Tổn thương hoặc có bệnh lý, nếu được xem là một nguy cơ chảy máu nghiêm trọng. Điều này có thể bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, xuất hiện khối u ác tính với nguy cơ chảy máu cao, gần đây có tổn thương não hoặc cột sống, gần đây có phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt, xuất huyết nội sọ gần đây, 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 hoặc nội sọ.
- Bệnh nhân đang dùng phối hợp với các thuốc chống đông khác, như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin,...), các dẫn xuất heparin (fondaparinux,...), các thuốc chống đông dạng uống (warfarin, dabigatran etexilat, apixaban,...) trừ các trường hợp đặc biệt trong liệu trình chuyển đổi thuốc chống đông (xem phần *Cách dùng, liều dùng*) hoặc khi UFH được sử dụng ở liều cần thiết để duy trì việc mở ống thông động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).
- Dùng đồng thời với liệu pháp kháng tiểu cầu để điều trị ACS ở bệnh nhân có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Dùng phối hợp với ASA để điều trị CAD/PAD ở những bệnh nhân bị xuất huyết hoặc đột quỵ lỗ khuyết trước đó, hoặc bất kỳ đột quỵ nào trong vòng một tháng (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng kể cả những bệnh nhân xơ gan với xếp loại Child Pugh B và C (xem phần *Dược động học*).
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Ở bệnh nhân ACS, độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban 2,5 mg khi dùng phối hợp với acid acetylsalicylic (ASA) đơn trị liệu hoặc với ASA có kết hợp clopidogrel hoặc ticlopidin đã được nghiên cứu. Điều trị phối hợp với các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác, ví dụ: prasugrel hoặc ticagrelor, chưa được nghiên cứu và không được khuyến cáo.

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

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

- **Nguy cơ xuất huyết**

Cũng như với các thuốc chống đông khác, những bệnh nhân sử dụng rivaroxaban phải được quan sát cẩn thận đối với các dấu hiệu chảy máu. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng trong những chứng bệnh có gia tăng nguy cơ xuất huyết. Phải ngưng dùng rivaroxaban nếu có xuất huyết xảy ra (xem phần *Quá liều và cách xử trí*).

Trong những nghiên cứu lâm sàng, những chảy máu niêm mạc (như chảy máu cam, nước, tiêu hóa, niệu sinh dục bao gồm âm đạo bất thường hoặc tăng chảy máu kinh nguyệt) và thiếu máu thường được thấy nhiều hơn trong thời gian điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Vì vậy, ngoài theo dõi lâm sàng đầy đủ, thì các xét nghiệm haemoglobin/haematocrit có thể có giá trị phát hiện chảy máu bị che lấp và định lượng sự phù hợp trên lâm sàng của chảy máu đó, khi được đánh giá thích đáng.

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

Khi có bất kỳ sự sụt giảm haemoglobin hay huyết áp nào không giải thích được thì phải tìm kiếm vị trí chảy máu.

Mặc dù điều trị với rivaroxaban không cần phải theo dõi thường quy mức tiếp xúc của thuốc, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo lường với xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa được chuẩn định có thể có ích lợi trong những trường hợp ngoại lệ mà sự am hiểu về mức tiếp xúc rivaroxaban có thể giúp cho những quyết định về lâm sàng, ví dụ quá liều và phẫu thuật cấp cứu (xem phần *Được lực học và Dược động học*).

- **Suy thận**

Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) nồng độ rivaroxaban trong huyết tương của có thể tăng lên đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Rivaroxaban phải được dùng thận trọng ở 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 *Cách dùng, liều dùng & Dược động học*).

Rivaroxaban nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận phối hợp với các thuốc thuốc khác làm tăng nồng độ của rivaroxaban trong huyết tương (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

- **Tương tác với các thuốc khác**

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời rivaroxaban và thuốc chống nấm nhóm azol dùng đường toàn thân (như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) hoặc các thuốc ức chế protease HIV (như ritonavir). Những thuốc này là các chất ức chế mạnh cả CYP3A4 lẫn P-gp và do đó, có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương

đến mức độ có ảnh hưởng trên lâm sàng (trung bình gấp 2,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Cần dùng thận trọng nếu bệnh nhân đang dùng đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu – đông máu như các thuốc chống viêm không phải steroid (NSAID), acid cetylsalicylic và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc các chất ức chế tái thu hồi serotonin chọn lọc (SSRI), và các chất ức chế tái thu hồi norepinephrin serotonin (SNRI). Xem xét điều trị dự phòng chảy máu trên bệnh nhân có nguy cơ loét đường tiêu hóa (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

- **Các yếu tố xuất huyết khác**

Tương tự như các thuốc chống huyết khối khác, rivaroxaban không được khuyến cáo cho các bệnh nhân có nguy cơ gia tăng xuất huyết như:

- Rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải.
- Tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được.
- Bệnh đường tiêu hóa khác mà không kèm loét đường tiêu hóa đang tiến triển nhưng có thể dẫn đến các biến chứng chảy máu (ví dụ như bệnh viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và bệnh trào ngược thực quản dạ dày).
- Bệnh lý võng mạc do mạch máu.
- Chứng giãn phế quản hoặc tiền sử xuất huyết phổi.

Nên dùng thận trọng ở bệnh nhân ACS và CAD/PAD mà:

- ≥ 75 tuổi nếu dùng rivaroxaban phối hợp với ASA đơn trị liệu hoặc với ASA có kết hợp clopidogrel hoặc ticlopidin. Nên đánh giá thường xuyên về lợi ích – nguy cơ điều trị trên từng cá nhân.
- Bệnh nhân có trọng lượng cơ thể thấp (<60 kg) nếu dùng rivaroxaban phối hợp với ASA đơn trị liệu hoặc với ASA có kết hợp clopidogrel hoặc ticlopidin.
- Bệnh nhân CAD bị có triệu chứng suy tim nặng. Dữ liệu nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân này có thể được lợi ích ít hơn từ việc điều trị bằng rivaroxaban (xem phần *Được lực học*).

- **Bệnh nhân thay van tim nhân tạo**

Rivaroxaban không nên dùng để điều trị dự phòng đông máu ở những bệnh nhân gần đây đã trải qua thay van động mạch chủ bằng can thiệp qua ống thông (TAVR). Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo. Do đó, không có dữ liệu cho thấy rivaroxaban đem lại sự chống đông đầy đủ ở những bệnh nhân này. Khuyến cáo không sử dụng rivaroxaban cho những bệnh nhân này.

- **Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid**

Thuốc chống đông máu đường uống tác động trực tiếp (DOAC) bao gồm rivaroxaban không được khuyến cáo dùng cho những bệnh nhân có tiền sử huyết khối được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid. Đặc biệt đối với những bệnh nhân mà có bộ ba dương tính (đối với thuốc chống đông

31096
NG TY
PHAI
JC PH
PHAR
USA
WCH

lupus, các kháng thể kháng cardiolipin và các kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), điều trị bằng DOAC có thể liên quan đến việc tăng tỉ lệ các biến cố huyết khối tái phát so với điều trị bằng thuốc kháng vitamin K.

- **Bệnh nhân có tiền sử đột quỵ và/hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA)**

Bệnh nhân ACS

Chống chỉ định dùng rivaroxaban 2,5 mg ở bệnh nhân ACS có tiền sử đột quỵ hoặc TIA (xem phần **Chống chỉ định**). Rất ít bệnh nhân ACS có tiền sử đột quỵ hoặc TIA được nghiên cứu nhưng dữ liệu hiệu quả hạn chế cho thấy những bệnh nhân này không được có lợi từ việc điều trị.

Bệnh nhân CAD/PAD

Bệnh nhân CAD/PAD có tiền sử bị xuất huyết hoặc đột quỵ lỗ khuyết trước đó, hoặc thiếu máu cục bộ, đột quỵ không lỗ khuyết trong vòng một tháng chưa được nghiên cứu (xem phần **Chống chỉ định**).

- **Chọc hoặc gây mê ngoài màng cứng/tủy sống**

Khi gây mê trực thần kinh (ngoài màng cứng/ tủy sống) hoặc chọc dò ngoài màng cứng/tủy sống, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để phòng ngừa biến chứng huyết khối có nguy cơ bị tụ máu tủy sống hoặc ngoài màng cứng có thể dẫn đến liệt lâu dài. Nguy cơ của các biến chứng này thậm chí còn tăng lên khi sử dụng thủ thuật đặt ống thông ngoài màng cứng hoặc sử dụng đồng thời các thuốc ảnh hưởng tới sự cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi bị chấn thương hoặc chọc dò lặp lại tủy sống hoặc ngoài màng cứng. Bệnh nhân nên được thường xuyên theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng suy giảm thần kinh (ví dụ: tê chân hoặc yếu chân, rối loạn chức năng của ruột hoặc bàng quang). Nếu phát hiện có suy giảm thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Bác sĩ cần cân nhắc giữa lợi ích có thể và nguy cơ này trước khi can thiệp vào trực thần kinh ở bệnh nhân đã hoặc sắp dùng kháng đông để dự phòng huyết khối. Không có kinh nghiệm lâm sàng sử dụng rivaroxaban 2,5 mg trong các trường hợp này.

Để giảm nguy cơ chảy máu liên quan đến việc sử dụng rivaroxaban đồng thời với gây mê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống, hãy xem xét dữ liệu được động học của rivaroxaban. Đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò thất hmg được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông máu của rivaroxaban được ước tính là thấp. Tuy nhiên, thời gian chính xác để đạt được hiệu quả chống đông máu đủ thấp ở mỗi bệnh nhân chưa được biết đến. Các thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu nên ngưng sử dụng như gợi ý trong thông tin kê đơn của nhà sản xuất.

- **Liều khuyến cáo trước và sau thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật**

Nếu cần phải thực hiện phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn, cần ngừng dùng rivaroxaban 2,5 mg trước khi can thiệp ít nhất 24 giờ, nếu có thể và dựa trên đánh giá lâm sàng của bác sĩ. Nếu không

thể trì hoãn thủ thuật, thì nên đánh giá nguy cơ tăng chảy máu so với tính khẩn cấp của can thiệp.

Sau khi tiến hành các thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên bắt đầu sử dụng lại rivaroxaban càng sớm càng tốt khi tình trạng lâm sàng cho phép và quá trình cầm máu đầy đủ đã được thiết lập bởi bác sĩ điều trị (xem phần **Được động học**).

- **Người già**

Nguy cơ xuất huyết có thể tăng theo độ tuổi (xem phần **Được động học**).

- **Phản ứng về da**

Phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/ hội tử thương bì nhiễm độc và hội chứng DRESS, đã được báo cáo trong quá trình giám sát rivaroxaban sau khi lưu hành (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất với các phản ứng sớm này trong quá trình trị liệu: sự khởi đầu của phản ứng xảy ra trong phần lớn các trường hợp trong những tuần đầu điều trị. Nên ngưng dùng rivaroxaban khi thấy xuất hiện đầu tiên của phát ban da nghiêm trọng (ví dụ: lan rộng, dữ dội và/hoặc phỏng rộp) hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn cảm nào khác kèm với tổn thương niêm mạc.

- **Tá dược**: Thuốc có chứa lactose. Do đó, bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu enzym lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên sinh sản. Do có tiềm ẩn độc tính sinh sản, nguy cơ chảy máu bên trong và bằng chứng là rivaroxaban qua được hàng rào nhau thai, chống chỉ định dùng rivaroxaban cho phụ nữ có thai.

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

Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu cụ thể việc dùng rivaroxaban ở người tiến hành đánh giá ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột đực và cái, không thấy ảnh hưởng nào.

Phụ nữ cho con bú

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ cho con bú chưa được thiết lập. Dữ liệu từ động vật chỉ ra rằng rivaroxaban được bài tiết vào sữa mẹ. Do đó, rivaroxaban chống chỉ định trong thời gian nuôi con bằng sữa mẹ (xem phần **Chống chỉ định**). Cần phải quyết định ngưng cho bú hoặc ngừng thuốc điều trị.

8. **Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Rivaroxaban có ảnh hưởng nhỏ tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Đã có báo cáo về các phản ứng bất lợi như ngất (tần suất ít gặp) và choáng

vàng (tần suất: thường gặp) (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Bệnh nhân gặp phải các phản ứng bất lợi này không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

- Các thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp

Dùng đồng thời rivaroxaban và thuốc chống nấm nhóm azol như ketoconazol (400 mg x 1 lần/ngày) hoặc ritonavir (600 mg x 2 lần/ngày) dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban ở trạng thái ổn định tăng gấp 2,6 lần/2,5 lần và C_{max} trung bình rivaroxaban tăng gấp 1,7 lần/1,6 lần, cùng với sự tăng đáng kể tác dụng dược lực học của thuốc có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban đồng thời với các thuốc kháng nấm nhóm azol dùng đường toàn thân như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol hoặc các thuốc ức chế protease HIV. Các chất này là chất ức chế mạnh cả CYP 3A4 và P-gp (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Các hoạt chất ức chế mạnh chỉ một trong các con đường thải trừ rivaroxaban, hoặc CYP3A4 hoặc P-gp, được dự kiến sẽ làm tăng nồng độ của rivaroxaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Chẳng hạn, clarithromycin (500 mg x 2 lần/ngày), được xem là một chất ức chế CYP3A4 mạnh và ức chế P-gp trung bình, khi sử dụng đồng thời dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban dẫn đến tăng gấp 1,5 lần và C_{max} tăng gấp 1,4 lần. Sự tương tác với clarithromycin có thể không liên quan đến lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể đáng kể trên các 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 CYP3A4 và P-gp ở mức vừa phải, khi sử dụng đồng thời, dẫn đến AUC và C_{max} trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,3 lần. Sự tương tác với erythromycin có thể không liên quan đến lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân nhưng có thể đáng kể trên các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ, erythromycin (500 mg x 3 lần/ngày) làm tăng AUC và C_{max} trung bình của rivaroxaban lên tương ứng là 1,8 và 1,6 lần khi so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng đồng thời erythromycin. Ở những bệnh nhân có suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng AUC và C_{max} trung bình của rivaroxaban lên tương ứng là 2,0 và 1,6 lần so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng đồng thời erythromycin. Tác dụng của erythromycin là tác dụng cộng thêm đối với suy thận (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Fluconazol (400 mg x 1 lần/ngày), được xem là thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải, dẫn đến tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,4 lần và tăng C_{max} trung bình lên 1,3 lần. Sự tương tác với fluconazol có thể có thể đáng kể trên các bệnh

nhân có nguy cơ cao (đối với bệnh nhân suy thận: xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Với các dữ liệu lâm sàng hạn chế có sẵn với dronedaron, nên tránh dùng đồng thời với rivaroxaban.

- Các thuốc chống đông

Sau khi sử dụng phối hợp enoxaparin (40 mg đơn liều) với rivaroxaban (10 mg đơn liều), ghi nhận có tác dụng cộng thêm trên hoạt tính ức chế yếu tố Xa nhưng không có bất kỳ tác động cộng thêm nào trên các xét nghiệm đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không tác động đến dược động học của rivaroxaban.

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

- Các thuốc NSAID/ Các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Sau khi sử dụng đồng thời rivaroxaban (15 mg) và naproxen 500 mg, không thấy có sự kéo dài thời gian chảy máu liên quan về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, đáp ứng dược lực học trên một số bệnh nhân có thể rõ rệt hơn.

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

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

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

- SSRI/SNRI

Như các thuốc chống đông 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 theo như tác dụng đã được báo cáo của các thuốc này trên tiểu cầu. Khi sử dụng đồng thời với rivaroxaban trong nghiên cứu lâm sàng, tỉ lệ cao hơn đáng kể các biến cố xuất hiện nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng đều gặp ở tất cả ở các nhóm điều trị.

- Warfarin

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

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

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

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

- **Chất cảm ứng CYP3A4**

Dùng đồng thời rivaroxaban với chất cảm ứng CYP3A4 mạnh như rifampicin dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban giảm khoảng 50% song song với giảm tác dụng dược lực học của thuốc. Dùng đồng thời rivaroxaban với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (như phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's Wort) có thể cũng dẫn đến giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP 3A4 mạnh trừ khi bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

- **Phương pháp điều trị phối hợp khác**

Không quan sát thấy tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng rivaroxaban phối hợp với midazolam (cơ chất của CYP3A4), digoxin (cơ chất của P-gp), atorvastatin (cơ chất của CYP3A4 và P-gp) hoặc omeprazol (ức chế bơm proton). Rivaroxaban không ức chế cũng không gây ra bất kỳ đồng phân CYP chính nào như CYP3A4.

Không thấy tương tác có liên quan về mặt lâm sàng với thực phẩm (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

- **Các thông số xét nghiệm**

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

10. Tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc

Tác dụng phụ thường gặp, $1/10 > ADR \geq 1/100$

Máu và hệ bạch huyết: thiếu máu (bao gồm cả thông số xét nghiệm tương ứng).

Hệ thần kinh: chóng mặt, nhức đầu.

Trên mắt: chảy máu mắt (bao gồm xuất huyết màng kết mạc).

Trên mạch máu: hạ huyết áp, tụ máu.

Hệ hô hấp, ngực và trung thất: chảy máu cam, hờ ra máu.

Hệ tiêu hóa: chảy máu nướu răng, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau dạ dày và đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, táo bón^A, tiêu chảy, nôn^A.

Gan, mật: tăng transaminase.

Da và mô dưới da: ngứa (bao gồm các trường hợp ngứa toàn thân ít gặp), phát ban, bầm tím, xuất huyết da và dưới da.

Cơ xương khớp và mô liên kết: đau ở chi^A.

Thận và tiết niệu: xuất huyết đường tiết niệu-sinh dục (bao gồm tiểu ra máu và rong kinh^B), suy thận (bao gồm tăng creatinin máu, tăng urê máu).

Toàn thân: sốt^A, phù ngoại biên, giảm sức lực và năng lượng toàn thân (bao gồm mệt mỏi và suy nhược).

Chấn thương, độc tính và các biến chứng phẫu thuật: chảy máu hậu phẫu (bao gồm thiếu máu hậu phẫu và xuất huyết vết mổ), thâm tím, chảy dịch vết thương^A.

Tác dụng phụ ít gặp, $1/100 > ADR \geq 1/1.000$

Máu và hệ bạch huyết: tăng tiểu cầu (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu)^A, giảm tiểu cầu.

Hệ miễn dịch: phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch và phù do dị ứng.

Hệ thần kinh: xuất huyết não và nội sọ, ngất.

Trên tim: nhịp tim nhanh.

Hệ tiêu hóa: khô miệng.

Gan, mật: suy giảm chức năng gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm máu^A, tăng GGT^A.

Da và mô dưới da: mày đay.

Cơ xương khớp và mô liên kết: tụ máu khớp.

Toàn thân: cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu).

Xét nghiệm: tăng LDH^A, tăng lipase^A, tăng amylase^A.

Tác dụng phụ hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Gan, mật: vàng da, tăng bilirubin liên hợp (có hoặc không kèm theo tăng ALT), ú mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan).

Cơ xương khớp và mô liên kết: xuất huyết cơ.

Toàn thân: phù cục bộ.

Tổn thương, độc tính và các biến chứng hậu phẫu: phình mạch giả.

Tác dụng phụ rất hiếm gặp, $ADR < 1/10.000$

Hệ miễn dịch: phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ.

Da và mô dưới da: hội chứng Stevens-Johnson/Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng DRESS.

Chưa được biết tần suất (chưa thể ước tính từ dữ liệu sẵn có)

Cơ xương khớp và mô liên kết: hội chứng khoang thứ phát do chảy máu.

Thận và tiết niệu: suy thận/ suy thận cấp tính thứ phát do chảy máu đủ để gây ra giảm tưới máu.

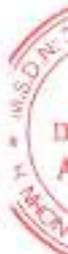
^A: quan sát trong dự phòng VTE ở bệnh nhân người lớn sau phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình.

^B: quan sát trong điều trị và dự phòng DVT, PE tái phát là rất thường gặp ở phụ nữ <55 tuổi.

^C: quan sát thấy ít gặp trong dự phòng biến cố xo vữa động mạch ở những bệnh nhân sau khi điều trị ACS (sau can thiệp mạch vành qua da).

Mô tả chọn lọc các tác dụng không mong muốn

Do mô hình tác dụng dược lý, việc dùng rivaroxaban có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ



chảy máu che lấp hoặc chảy máu hờ từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào có thể dẫn đến thiếu máu sau khi xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng (bao gồm kết quả gây tử vong) sẽ khác nhau tùy theo vị trí và mức độ hoặc phạm vi chảy máu và/hoặc thiếu máu. Trong các nghiên cứu lâm sàng chảy máu niêm mạc (như chảy máu cam, lợi, tiêu hóa, niệu sinh dục bao gồm âm đạo bất thường hoặc tăng chảy máu kinh nguyệt) và thiếu máu thường được thấy nhiều hơn trong thời gian điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Vì vậy, ngoài theo dõi lâm sàng đầy đủ, thì các test xét nghiệm haemoglobin/haematocrit có thể có giá trị phát hiện chảy máu bị che lấp và định lượng sự liên quan về mặt lâm sàng của chảy máu hờ, khi được đánh giá thích đáng. Có nguy cơ chảy máu gia tăng ở những phân nhóm bệnh nhân đã biết, ví dụ tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng và/hoặc điều trị phối hợp với các thuốc ảnh hưởng tới sự cầm máu (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Chảy máu kinh nguyệt có thể dữ dội và/hoặc kéo dài. Các biến chứng xuất huyết có thể có biểu hiện như là yếu, xanh xao, chóng mặt, nhức đầu hoặc sưng 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 thiếu máu cơ tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được quan sát. 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 rivaroxaban. Do đó, khả năng xuất huyết phải được xem xét khi đánh giá tình trạng bệnh ở bất kỳ bệnh nhân dùng thuốc kháng đông nào.

11. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

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

Hiện chưa có chất giải độc đặc hiệu đối kháng tác dụng được lực học của rivaroxaban.

Sử dụng than hoạt tính để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban được xem xét.

Xử trí chảy máu

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

Nếu không thể kiểm soát tình trạng chảy máu bằng các biện pháp trên, nên xem xét sử dụng thuốc đặc hiệu đảo chiều chất tiền đông máu như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (APCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện giờ có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng những chế phẩm này trên những bệnh nhân dùng rivaroxaban. Khuyến cáo cũng dựa trên dữ liệu phi lâm sàng hạn chế. Liều lặp lại của tái tổ hợp yếu tố VIIa sẽ được xem xét và tăng giảm từ từ tùy theo sự cải thiện chảy máu. Tùy thuộc vào khả năng hiện có, nên xem xét tư vấn với bác sĩ chuyên khoa trong trường hợp chảy máu nặng (xem phần *Dược lực học*).

Protamin sulfat và vitamin K không được dự đoán là có ảnh hưởng lên hoạt tính chống đông của rivaroxaban. Có ít kinh nghiệm về việc sử dụng acid tranexamic và không có kinh nghiệm về việc sử dụng acid aminocaproic và aprotinin trên các bệnh nhân dùng rivaroxaban. Không có cơ sở khoa học về lợi ích cũng như kinh nghiệm trong việc sử dụng với các chất cầm máu toàn thân desmopressin ở các bệnh nhân dùng rivaroxaban. Do rivaroxaban gắn kết với protein trong huyết tương cao nên người ta cho rằng không thể thẩm tách được.

12. Tính chất

Dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống huyết khối, một chất ức chế trực tiếp đối với yếu tố Xa.

Mã ATC: B01AF01

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

Sự ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn con đường nội sinh và ngoại sinh của quá trình đông máu, ức chế cả sự hình thành thrombin và sự phát triển của cục máu đông. Rivaroxaban không ức chế thrombin (yếu tố II hoạt hóa) và đã được chứng minh không có tác động trên tiểu cầu.

Tác dụng dược lực học

Sự ức chế yếu tố Xa phụ thuộc liều dùng được được quan sát thấy trên người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng lệ thuộc theo liều rivaroxaban sử dụng có tương quan chặt chẽ với nồng độ thuốc trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu dùng Neoplastin để định lượng. Các thuốc thử khác có thể cho các kết quả khác nhau. Kết quả của PT được biểu thị theo giây, bởi chỉ số INR (International Normalized Ratio) chỉ được hiệu chuẩn và thẩm định đối với các coumarin và không thể sử dụng cho bất kỳ thuốc chống đông nào khác.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng về sự đảo ngược dược lực học của rivaroxaban trên đối tượng người lớn khỏe mạnh (n=22), hiệu quả đơn liều (50 IU/kg) của 2 loại PCC khác nhau, trong đó có một PCC 3 yếu tố đông máu (yếu tố II, IX và X) và một PCC gồm 4 yếu tố (yếu tố II, VII, IX và X) được đánh giá. PCC 3 yếu tố làm giảm giá trị Neoplastin PT trung bình khoảng 1 giây trong vòng 30 phút, so với giảm khoảng 3,5 giây quan sát được ở PCC 4 yếu tố. Tuy nhiên, PCC 3 yếu tố có hiệu quả chung

mạnh và nhanh hơn trên thay đổi đảo ngược ở nhóm thrombin nội sinh nói chung so với PCC 4 yếu tố (xem mục *Quá liều và cách xử trí*).

Thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (aPTT) và HepTest cũng bị kéo dài phụ thuộc liều dùng; tuy nhiên, các xét nghiệm này không được khuyến cáo để đánh giá tác dụng dược lực học của rivaroxaban. Không cần theo dõi các thông số đông máu trong thời gian điều trị bằng rivaroxaban trong lâm sàng thường quy. Tuy nhiên, khi có chỉ định trên lâm sàng, nồng độ của rivaroxaban có thể được đo bằng các thử nghiệm định lượng nồng độ kháng Xa.

Dược động học

Hấp thu

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

Rivaroxaban hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường uống và sinh khả dụng đường uống cao (80-100%) với liều dùng 2,5 mg và 10 mg, bất kể uống thuốc ở tình trạng đói/no. Việc sử dụng thuốc cùng với thức ăn không làm ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max} của rivaroxaban ở liều dùng 2,5 mg và 10 mg.

Dược động học của rivaroxaban tuyến tính với liều dùng lên đến 15 mg ngày 1 lần. Ở liều cao hơn rivaroxaban cho thấy độ hòa tan hạn chế độ hấp thu với sinh khả dụng giảm và tỉ lệ hấp thu giảm khi tăng liều. Điều này thể hiện rõ hơn ở trạng thái đói so với trạng thái no. Tính biến thiên trong dược động học của rivaroxaban ở mức vừa phải với tính biến thiên giữa các cá thể (CV%) trong khoảng 30-40%.

Sự hấp thu rivaroxaban tùy thuộc vào vị trí phóng thích thuốc trong đường tiêu hóa. Giảm 29% AUC và 56% C_{max} được so với thuốc viên được báo cáo khi rivaroxaban dạng cốm được phóng thích trong đoạn gần của ruột non. Mức tiếp xúc của thuốc còn giảm thêm khi thuốc được phóng thích trong đoạn xa của ruột non, hay trong đại tràng lên. Do đó, tránh dùng rivaroxaban phóng thích tại điểm xa với dạ dày, bởi vì điều này có thể dẫn đến giảm sự hấp thu và làm giảm mức tiếp xúc của thuốc.

Sinh khả dụng (AUC và C_{max}) của rivaroxaban 20 mg được dùng đường uống bằng cách nghiền ra trộn với táo nghiền, hoặc hỗn dịch với nước và được đưa vào ống thông dạ dày, sau đó cho dùng tiếp thức ăn lỏng là tương đương với uống nguyên viên thuốc. Dựa trên tính chất dược lực học tỉ lệ với liều dùng có thể dự đoán được của rivaroxaban, các kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho các liều rivaroxaban thấp hơn.

Phân bố

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

Chuyển hóa và thải trừ

Trong liều rivaroxaban uống vào, có khoảng 2/3 liều bị thoái biến qua chuyển hóa, trong đó một nửa sau đó được thải trừ qua thận và một nửa kia bị thải trừ qua phân. 1/3 liều dùng còn lại thải trừ trực tiếp qua

thận dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu, phần lớn qua sự bài tiết chủ động của thận.

Rivaroxaban được chuyển hóa qua CYP 3A4, CYP 2J2 và các cơ chế không phụ thuộc CYP. Sự thoái biến do oxy hóa nhóm morpholinon và thủy phân các liên kết amid là các vị trí chuyển hóa chính. Theo các nghiên cứu *in vitro* thì rivaroxaban là một chất nền của các protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và Bcrp (protein kháng ung thư vú).

Rivaroxaban ở dạng không biến đổi là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người. Không có chất chuyển hóa chính hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính trong tuần hoàn. Với độ thanh thải toàn thân là khoảng 10 l/giờ, rivaroxaban có thể xếp vào nhóm thuốc có độ thanh thải thấp. Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều 1 mg, thời gian bán thải khoảng 4,5 giờ. Sau khi uống, việc thải trừ làm hạn chế tỉ lệ hấp thu. Sự thải trừ rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải khoảng 5-9 giờ ở người trẻ và khoảng 11-13 giờ ở người già.

Các đối tượng đặc biệt

Giới tính

Giữa bệnh nhân nam và nữ không có sự khác biệt về dược lực học và dược động học trên lâm sàng (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Người già

Ở bệnh nhân cao tuổi, nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn ở bệnh nhân trẻ tuổi, với giá trị AUC trung bình cao hơn xấp xỉ gấp 1,5 lần, phần lớn do giảm (rõ ràng) độ thanh thải toàn thân và độ thanh thải qua thận. Không cần điều chỉnh liều.

Cân nặng

Cân nặng cơ thể (< 50 kg hoặc > 120 kg) chỉ có ảnh hưởng nhỏ lên nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (dưới 25%). Không cần điều chỉnh liều.

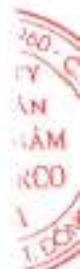
Sự khác biệt giữa các dân tộc

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

Sự giảm chức năng gan

Ở bệnh nhân xơ gan suy giảm chức năng gan ở mức độ nhẹ (được xếp loại Child Pugh A), dược động học của rivaroxaban chỉ thay đổi nhỏ (trung bình AUC của rivaroxaban tăng 1,2 lần), gần như tương đương với mức đạt được ở nhóm đối chứng khỏe mạnh. Ở bệnh nhân xơ gan suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình (được xếp loại Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban tăng đáng kể, gấp 2,3 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh. AUC của rivaroxaban không gắn kết protein tăng gấp 2,6 lần. Những bệnh nhân này cũng đã giảm thải trừ rivaroxaban qua thận, tương tự như bệnh nhân suy thận vừa. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng.

Sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa tăng gấp 2,6 lần ở bệnh nhân suy gan trung bình so với trên người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT tăng tương tự với hệ số là 2,1. Bệnh nhân suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình thường nhạy cảm hơn với rivaroxaban, dẫn đến dễ thị biểu diễn mối quan hệ



Được động học/Được lực học (PK/PD) giữa nồng độ và PT trở nên dốc đứng hơn.

Chống chỉ định rivaroxaban ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu, dẫn đến nguy cơ chảy máu liên quan lâm sàng, bao gồm cả bệnh nhân xơ gan với xếp loại Child Pugh B và C (xem phần *Chống chỉ định*).

Suy giảm chức năng thận

Mức tiếp xúc của rivaroxaban tăng lên trong quan với sự giảm chức năng thận, được đánh giá qua độ thanh thải creatinin. Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ (Cr_{Cl} : 50-80 ml/phút), trung bình (Cr_{Cl} : 30-49 ml/phút) và nặng (Cr_{Cl} : 15-29 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (AUC) lần lượt tăng gấp 1,4, 1,5 và 1,6 lần. Sự tăng tác dụng dược lực học tương ứng rõ rệt hơn. Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa nói chung tăng lần lượt gấp 1,5, 1,9 và 2,0 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh, sự kéo dài PT tương tự tăng tương ứng là gấp 1,3, 2,2 và 2,4 lần. Không có dữ liệu về bệnh nhân có $Cr_{Cl} < 15$ ml/phút.

Do liên kết với protein huyết tương cao, rivaroxaban được dự đoán sẽ không thể thẩm tách được.

Khuyến cáo không sử dụng thuốc ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút. Nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng có độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Dữ liệu dược động học trên bệnh nhân

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban liều 2,5 mg, 2 lần/ngày để phòng ngừa huyết khối ở bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp (ACS), nồng độ trung

binh hình học (khoảng dự đoán 90%) 2-4 giờ và khoảng 12 giờ sau khi uống (đại diện cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng thời gian dùng thuốc) lần lượt là 47 (13-123) và 9,2 (44-18) mcg/l.

Mối quan hệ dược động học/ dược lực học (PK/PD)

Mối quan hệ dược động học/dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ của rivaroxaban trong huyết tương và một vài điểm cuối dược lực học (sự ức chế yếu tố Xa, PT, aPTT, Heptest) đã được đánh giá trong khoảng liều dùng rộng (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 hệ số chặn tuyến tính (the linear intercept model) nói chung 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 dùng Neoplastin PT, kết quả của PT khoảng 13 giây và độ dốc khoảng 3 đến 4 giây/(100 mcg/l). Kết quả phân tích PK/PD trong pha II và III phù hợp với dữ liệu được thực hiện trên các người khỏe mạnh.

Trẻ em:

An toàn và hiệu quả chưa được thực hiện trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

13. Quy cách đóng gói:

- Vi bầm nhôm - nhôm; 10 viên/vi. Hộp 1 vi, 3 vi và 10 vi.
- Vi bầm nhôm - PVDC; 30 viên/vi. Hộp 1 vi, 2 vi và 3 vi.

14. Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

15. Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

Cơ sở sản xuất và Cơ sở phân phối:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A

Khu công nghiệp Nhơn Trạch 3, Thị trấn Hiệp Phước, Huyện Nhơn Trạch, Tỉnh Đồng Nai

Điện thoại: 02513 566202

AMPHARCO U.S.A

