

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Rivaroxaban 20 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, Sodium lauryl sulfate, Hydroxypropylcellulose, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose 101, Hypromellose 606, Polyethylene glycol 6000, Red iron oxide, Titanium dioxide.

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim tròn, màu đỏ, hai mặt khum, trơn.

Người lớn

Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở người lớn bị rung nhĩ không do bệnh van tim, kèm theo một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ như: suy tim sung huyết, tăng huyết áp, ≥ 75 tuổi, đái tháo đường, tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu hoại tử cục bộ thoáng qua.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE), dự phòng nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và/hoặc thuyên tắc phổi (DVT/PE) ở người lớn.

Tré em

Điều trị huyết khối tĩnh mạch (VTE) và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi có cân nặng trên 50 kg sau ít nhất 5 ngày điều trị bằng thuốc chống đông đường tiêm ban đầu.

Liều dùng

Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở người lớn

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

Điều trị bằng rivaroxaban nên được duy trì trong thời gian dài nếu lợi ích phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân lớn hơn nguy cơ xuất huyết.

Nếu quên uống một liều, bệnh nhân nên uống rivaroxaban ngay khi nhớ ra và tiếp tục uống thuốc một lần mỗi ngày vào ngày hôm sau theo khuyến cáo. Không nên uống gấp đôi liều trong cùng một ngày để bù cho liều đã quên.

Điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE ở người lớn

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

Thời gian điều trị ở trẻ em và thanh thiếu niên nên kéo dài ít nhất 3 tháng. Khi cần thiết về mặt lâm sàng, điều trị có thể kéo dài tối đa 12 tháng. Hiện không có dữ liệu trên trẻ em để hỗ trợ



tiếp giám liệu sau 6 tháng điều trị. Cần đánh giá lợi ích-nguy cơ của việc tiếp tục điều trị sau 3 tháng dựa trên nguy cơ tái phát huyết khối so với nguy cơ xuất huyết tiềm ẩn.

Nếu dùng một liều, cần uống ngay khi nhớ ra trong cùng ngày. Nếu không thể uống trong ngày đó, bệnh nhân nên bỏ qua liều đã quên và tiếp tục dùng liều tiếp theo theo đúng lịch trình. Không được uống hai liều cùng lúc để bù liều đã quên.

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

-Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân:

Nên ngừng điều trị bằng VKA và bắt đầu điều trị bằng rivaroxaban khi chỉ số INR $\leq 3,0$.

-Điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát ở người lớn và điều trị VTE và phòng ngừa tái phát ở bệnh nhi:

Nên ngừng điều trị bằng VKA và bắt đầu điều trị bằng rivaroxaban khi chỉ số INR $\leq 2,5$.

Khi chuyển bệnh nhân từ dùng thuốc đối kháng vitamin K (VKA) sang rivaroxaban, giá trị INR sẽ tăng giả sau khi dùng rivaroxaban. Chỉ số INR không có giá trị trong việc đánh giá hoạt tính chống đông của rivaroxaban và do đó không nên sử dụng để theo dõi hiệu quả điều trị.

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

Có khả năng xảy ra tình trạng chống đông máu không đầy đủ trong quá trình chuyển đổi từ rivaroxaban sang VKA. Cần đảm bảo duy trì hiệu quả chống đông máu đầy đủ liên tục trong bất kỳ quá trình chuyển đổi nào sang thuốc chống đông thay thế. Cần lưu ý rằng rivaroxaban có thể làm tăng giả trị số INR.

Ở những bệnh nhân chuyển từ rivaroxaban sang VKA, VKA nên được dùng đồng thời cho đến khi chỉ số INR $\geq 2,0$. Trong hai ngày đầu tiên của giai đoạn chuyển đổi, nên sử dụng liều khởi đầu tiêu chuẩn của VKA, sau đó điều chỉnh liều VKA dựa trên xét nghiệm INR. Trong khi bệnh nhân dùng cả rivaroxaban và VKA, không nên xét nghiệm INR sớm hơn 24 giờ sau liều rivaroxaban trước đó nhưng được đo trước liều rivaroxaban tiếp theo. Sau khi ngừng rivaroxaban, có việc xét nghiệm INR có thể được thực hiện một cách đáng tin cậy ít nhất 24 giờ sau liều cuối cùng.

Trẻ em:

Trẻ em chuyển từ rivaroxaban sang VKA cần tiếp tục dùng rivaroxaban trong 48 giờ sau liều VKA đầu tiên. Sau 2 ngày dùng đồng thời, nên đo chỉ số INR trước liều rivaroxaban tiếp theo theo lịch trình. Nên tiếp tục dùng đồng thời rivaroxaban và VKA cho đến khi INR $\geq 2,0$. Sau khi ngừng rivaroxaban, có thể tiến hành xét nghiệm INR một cách đáng tin cậy sau 24 giờ kể từ liều cuối cùng.

Chuyển đổi từ thuốc chống đông đường tiêm sang rivaroxaban

Đối với bệnh nhân người lớn và trẻ em hiện đang điều trị bằng thuốc chống đông đường tiêm, nên ngừng thuốc chống đông đường tiêm và bắt đầu dùng rivaroxaban từ 0 đến 2 giờ trước thời điểm phải dùng thuốc chống đông đường tiêm tiếp theo theo lịch trình (ví dụ: heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc ngay tại thời điểm ngừng thuốc chống đông tiêm truyền liên tục (ví dụ: heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch).

Chuyển đổi từ rivaroxaban sang thuốc chống đông đường tiêm

Ngừng sử dụng rivaroxaban và dùng liều đầu tiên của thuốc chống đông đường tiêm vào thời điểm lẽ ra sẽ dùng liều rivaroxaban tiếp theo.

Liều dùng cho nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Người lớn:



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

Ở những bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) hoặc nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút), áp dụng các khuyến cáo liều dùng sau:

- Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim, liều khuyến cáo là 15 mg một lần mỗi ngày.
- Để điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE: bệnh nhân nên được điều trị bằng 15 mg hai lần mỗi ngày trong 3 tuần đầu tiên. Sau đó, khi liều khuyến cáo là 20 mg một lần mỗi ngày, nên cân nhắc giảm liều từ 20 mg một lần mỗi ngày xuống 15 mg một lần mỗi ngày nếu nguy cơ xuất huyết được đánh giá cao hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Khuyến cáo sử dụng liều 15 mg dựa trên mô hình dược động học (PK) và chưa được nghiên cứu trong bối cảnh lâm sàng này.

Khi liều khuyến cáo là 10 mg một lần mỗi ngày, không cần phải điều chỉnh liều so với liều khuyến cáo.

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút).

Trẻ em:

- Trẻ em và thanh thiếu niên suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận 50 - 80 mL/phút/1,73 m²): không cần điều chỉnh liều, dựa trên dữ liệu ở người lớn và dữ liệu hạn chế ở bệnh nhi.
- Trẻ em và thanh thiếu niên bị suy thận trung bình hoặc nặng (tốc độ lọc cầu thận < 50 mL/phút/1,73 m²): Không khuyến cáo dùng rivaroxaban vì chưa có dữ liệu lâm sàng.

Suy gan

Rivaroxaban chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan kèm theo rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng bao gồm bệnh nhân xơ gan mức độ Child Pugh B và C.

Hiện chưa có dữ liệu lâm sàng ở trẻ em bị suy gan.

Người cao tuổi

Không điều chỉnh liều cho người cao tuổi.

Cân nặng cơ thể

Không cần điều chỉnh liều đối với người lớn.

Đối với bệnh nhi, liều dùng được xác định dựa trên cân nặng cơ thể.

Giới tính

Không điều chỉnh liều.

Bệnh nhân thực hiện chuyển nhịp tim

Có thể bắt đầu hoặc tiếp tục dùng rivaroxaban ở những bệnh nhân cần thực hiện chuyển nhịp tim.

Đối với chuyển nhịp tim được hướng dẫn bằng siêu âm qua thực quản (TEE) ở những bệnh nhân chưa từng điều trị bằng thuốc chống đông trước đó, nên bắt đầu điều trị rivaroxaban ít nhất 4 giờ trước khi chuyển nhịp tim để đảm bảo chống đông máu đầy đủ. Đối với tất cả bệnh nhân, trước khi chuyển nhịp tim cần xác nhận rằng bệnh nhân đã dùng rivaroxaban đúng theo chỉ định. Quyết định về việc bắt đầu và thời gian điều trị nên tính đến các khuyến cáo hướng dẫn đã thiết lập về điều trị chống đông máu ở những bệnh nhân đang trải qua quá trình chuyển nhịp tim.



Bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim thực hiện can thiệp mạch vành qua da (PCI) bằng cách đặt stent

Clinical nghiên cứu về việc sử dụng liều giảm của rivaroxaban 15 mg một lần mỗi ngày (hoặc 10 mg rivaroxaban một lần mỗi ngày cho bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) kết hợp với một thuốc ức chế P2Y12 trong thời gian tối đa 12 tháng ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim cần dùng thuốc chống đông đường uống và được thực hiện PCI bằng cách đặt stent.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở trẻ em từ 0 đến < 18 tuổi chưa được xác lập trong chỉ định phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim. Hiện không có dữ liệu.

Do đó, không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban cho trẻ em dưới 18 tuổi trong các chỉ định khác ngoài điều trị VTE và phòng ngừa tái phát VTE.

Cách dùng:

Người lớn

Dùng đường uống.

Viên thuốc nên được uống cùng thức ăn.

Nghiền viên thuốc:

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt toàn bộ viên thuốc, có thể nghiền viên thuốc và trộn với nước hoặc táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và uống trực tiếp. Sau khi dùng dạng viên nén bao phim rivaroxaban 15 mg hoặc 20 mg đã nghiền, cần ăn ngay sau đó.

Viên thuốc đã nghiền cũng có thể được dùng qua ống thông dạ dày.

Trẻ em và thanh thiếu niên nặng hơn 50 kg

Dùng đường uống.

Bệnh nhân nên được hướng dẫn nuốt viên thuốc với chất lỏng. Thuốc cũng nên được uống cùng với thức ăn. Các liều nên được uống cách nhau khoảng 24 giờ.

Trong trường hợp bệnh nhân nôn thuốc ra ngay sau khi uống hoặc nôn trong vòng 30 phút sau khi uống, nên cho bệnh nhân uống lại liều mới. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân nôn ra sau hơn 30 phút uống thuốc, không được uống lại liều đó và nên uống liều tiếp theo theo theo lịch trình.

Không được bẻ viên thuốc để chia liều.

Nghiền viên thuốc:

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt toàn bộ viên thuốc, nên sử dụng hạt rivaroxaban để pha hỗn dịch uống. Nếu không có sẵn hỗn dịch uống ngay, khi kê đơn liều rivaroxaban 15 mg hoặc 20 mg, có thể nghiền viên thuốc 15 mg hoặc 20 mg và trộn với nước hoặc táo xay nhuyễn ngay trước khi sử dụng và uống trực tiếp.

Viên thuốc đã nghiền có thể được đưa vào cơ thể qua ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với rivaroxaban hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Tình trạng xuất huyết đáng kể có ý nghĩa lâm sàng đang diễn ra.

Tổn thương hoặc tình trạng bệnh lý được xem là nguy cơ đáng kể gây xuất huyết nghiêm trọng. Những tình trạng này có thể bao gồm: loét đường tiêu hóa đang tiến triển hoặc mới xảy ra, khối



U ác tính có nguy cơ xuất huyết cao, chấn thương não hoặc tủy sống gần đây, phẫu thuật não, tủy 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 hoặc bất thường mạch máu lớn trong tủy sống hoặc não.

Điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông nào khác, ví dụ: heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v.), các dẫn xuất heparin (fondaparinux, v.v.), thuốc chống đông đường uống (warfarin, dabigatran etexilat, apixaban, v.v.), ngoại trừ trong những trường hợp cụ thể khi chuyển đổi phương pháp điều trị chống đông hoặc khi UFH được dùng ở liều cần thiết để duy trì ống thông tĩnh mạch trung tâm hoặc động mạch.

Bệnh gan kèm theo rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng bao gồm cả bệnh nhân xơ gan có mức độ Child Pugh B và C.

Mang thai và cho con bú.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cần theo dõi lâm sàng theo đúng quy trình chống đông trong suốt thời gian điều trị.

Nguy cơ xuất huyết

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng rivaroxaban cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu xuất huyết. Khuyến cáo nên sử dụng thuốc thận trọng trong các tình trạng có nguy cơ xuất huyết cao. Nên ngừng dùng rivaroxaban ngay nếu xảy ra xuất huyết nghiêm trọng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, xuất huyết niêm mạc (ví dụ: chảy máu cam, chảy máu nước mắt, chảy máu đường tiêu hóa, tiết niệu sinh dục bao gồm xuất huyết âm đạo bất thường hoặc tăng lượng kinh nguyệt) và thiếu máu được ghi nhận xảy ra thường xuyên hơn trong quá trình điều trị dài hạn bằng rivaroxaban so với điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K (VKA). Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm cận lâm sàng hemoglobin/hematocrit có thể hữu ích để phát hiện xuất huyết tiềm ẩn và định lượng mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng của hiện tượng xuất huyết rõ rệt, khi được đánh giá là phù hợp.

Một số nhóm bệnh nhân cụ thể, như được nêu chi tiết bên dưới, có nguy cơ xuất huyết cao hơn. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của biến chứng xuất huyết và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị.

Bất kỳ tình trạng giảm hemoglobin hoặc huyết áp nào không rõ nguyên nhân đều cần phải xem xét để xác định vị trí xuất huyết.

Mặc dù việc điều trị bằng rivaroxaban không yêu cầu theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo bằng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa hiệu chuẩn có thể hữu ích trong những trường hợp ngoại lệ khi kiến thức về mức nồng độ rivaroxaban có thể giúp đưa ra quyết định lâm sàng, ví dụ như trong trường hợp quá liều và phẫu thuật khẩn cấp.

Trẻ em

Dữ liệu hiện có về trẻ em mắc huyết khối tĩnh mạch và xoang não kèm theo nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương còn hạn chế.

Nguy cơ xuất huyết cần được đánh giá cẩn thận trước và trong quá trình điều trị bằng rivaroxaban.

Suy thận

Ở những bệnh nhân người lớn 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) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Cần thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở những bệnh nhân có độ thanh



Chỉ creatinin 15 - 29 ml/phút. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

Rivaroxaban nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận đang dùng đồng thời các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương.

Không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên bị suy thận trung bình hoặc nặng (tốc độ lọc cầu thận < 50 mL/phút/ 1,73 m²), vì chưa có dữ liệu lâm sàng.

Tương tác với các thuốc khác

Không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban ở những bệnh nhân đang điều trị đường toàn thân đồng thời với thuốc kháng nấm nhóm azol (như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) 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 có ý nghĩa lâm sàng (trung bình gấp 2,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Không có dữ liệu lâm sàng nào ở trẻ em đang điều trị đường toàn thân đồng thời với thuốc ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu như thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), acid acetylsalicylic và thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc thuốc ức chế tái thu hồi serotonin có chọn lọc (SSRI) và thuốc ức chế tái thu hồi serotonin norepinephrin (SNRI). Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loét đường tiêu hóa, có thể cân nhắc 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 sử dụng cho các bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao, chẳng hạn như:

- Rối loạn đông máu bẩm sinh hoặc mắc phải.
- Tăng huyết áp động mạch nặng chưa kiểm soát được.
- Bệnh đường tiêu hóa khác không có loét tiền triển nhưng 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.

Bệnh nhân ung thư

Bệnh nhân mắc bệnh lý ác tính có thể đồng thời đối mặt với nguy cơ xuất huyết và huyết khối cao hơn. Lợi ích cá nhân của việc điều trị chống huyết khối nên được cân nhắc so với nguy cơ xuất huyết ở những bệnh nhân ung thư đang tiến triển tùy thuộc vào vị trí khối u, phương pháp điều trị chống ung thư và giai đoạn bệnh. Các khối u nằm ở đường tiêu hóa hoặc đường tiết niệu sinh dục có liên quan đến nguy cơ xuất huyết cao hơn trong quá trình điều trị bằng rivaroxaban.

Ở những bệnh nhân có khối u ác tính với nguy cơ xuất huyết cao, việc sử dụng rivaroxaban bị chống chỉ định.

Bệnh nhân có van tim nhân tạo

Không nên sử dụng rivaroxaban để phòng ngừa huyết khối ở những bệnh nhân mới trải qua phẫu thuật thay van động mạch chủ qua ống thông (TAVR). Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có van tim nhân tạo. Do đó, không có dữ liệu nào chứng minh rằng rivaroxaban mang lại hiệu quả chống đông máu đầy đủ ở nhóm bệnh nhân này.

Không khuyến cáo điều trị bằng rivaroxaban cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid



Các thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp (DOACs) 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 có ba xét nghiệm dương tính (bao gồm kháng thể kháng đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), điều trị bằng DOACs có thể liên quan đến tỷ lệ tái phát các biến cố huyết khối cao hơn so với phương pháp điều trị với thuốc đối kháng vitamin K.

Bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim được can thiệp mạch vành qua da (PCI) đặt stent

Dữ liệu lâm sàng có sẵn từ một nghiên cứu can thiệp với mục tiêu chính là đánh giá tính an toàn ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim được can thiệp mạch vành qua da (PCI) đặt stent. Dữ liệu về hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này còn hạn chế. Không có dữ liệu nào có sẵn cho những bệnh nhân có tiền sử đột quỵ/thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA).

Bệnh nhân suyễn tắc phổi (PE) không ổn định huyết động hoặc bệnh nhân cần tiêu sợi huyết hoặc phẫu thuật lấy huyết khối phổi

Rivaroxaban không được khuyến cáo thay thế heparin không phân đoạn ở những bệnh nhân bị suyễn tắc phổi không ổn định huyết động hoặc có thể được điều trị bằng thuốc tiêu sợi huyết hoặc phẫu thuật lấy huyết khối phổi vì tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được xác định trong những tình huống lâm sàng này.

Gây tê tủy sống/ngoài màng cứng hoặc chọc dò tủy sống

Khi gây tê trực thần kinh (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc tủy sống/ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để phòng ngừa biến chứng huyết khối tắc mạch 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 của các biến cố này có thể tăng lên do sử dụng ống thông ngoài màng cứng lưu sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu.

Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc chọc dò tủy sống/ ngoài màng cứng nhiều lần. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên các dấu hiệu và triệu chứng suy giảm thần kinh (ví dụ: tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu phát hiện các biểu hiện tổn thương thần kinh, cần phải chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp trực thần kinh, bác sĩ nên cân nhắc lợi ích so với nguy cơ tiềm ẩn ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông hoặc ở những bệnh nhân được dùng thuốc chống đông để dự phòng huyết khối. Không có kinh nghiệm lâm sàng nào về việc sử dụng rivaroxaban 20 mg trong những tình huống này.

Để giảm nguy cơ xuất huyết tiềm ẩn liên quan đến việc sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc tủy sống, cần cân nhắc đặc tính dược động học của rivaroxaban. Đặt hoặc tháo ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc tủy sống được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông của rivaroxaban được ước tính ở mức thấp. Tuy nhiên, thời điểm chính xác để đạt được tác dụng chống đông đủ thấp ở mỗi bệnh nhân vẫn chưa được biết và cần cân nhắc so với tính cấp thiết của thủ thuật chẩn đoán.

Đối với việc tháo ống thông ngoài màng cứng và dựa trên các đặc tính dược động học tổng quát, cần ít nhất gấp đôi thời gian bán hủy, tức là ít nhất 18 giờ ở bệnh nhân trưởng thành trẻ tuổi và 26 giờ ở bệnh nhân cao tuổi kể từ lần dùng rivaroxaban cuối cùng. Sau khi tháo ống thông, cần chờ ít nhất 6 giờ trước khi dùng liều rivaroxaban tiếp theo.

Trong trường hợp chọc dò gây sang chấn, cần trì hoãn việc dùng rivaroxaban trong vòng 24 giờ.

Hiện chưa có dữ liệu về thời điểm đặt hoặc tháo ống thông trực thần kinh ở trẻ em khi dùng rivaroxaban. Trong những trường hợp như vậy, hãy ngừng dùng rivaroxaban và cân nhắc dùng thuốc chống đông đường tiêm tác dụng ngắn.

Khuyến cáo về liều dùng trước và sau các thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật.



Nếu cần phải tiến hành thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên ngừng dùng rivaroxaban 20 mg 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, cần đánh giá nguy cơ xuất huyết gia tăng dựa trên tính cấp thiết của việc can thiệp.

Nên dùng lại rivaroxaban càng sớm càng tốt sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật nếu tình trạng lâm sàng cho phép và đã cầm máu đầy đủ theo đánh giá của bác sĩ điều trị.

Người cao tuổi

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

Phản ứng da liễu

Phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc và hội chứng DRESS, đã được báo cáo trong quá trình theo dõi sau khi đưa thuốc lưu hành trên thị trường liên quan đến việc sử dụng rivaroxaban. Bệnh nhân có vẻ có nguy cơ cao nhất gặp phải những phản ứng này trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị: phần lớn các trường hợp khởi phát phản ứng trong những tuần đầu tiên của quá trình điều trị. Nên ngừng dùng rivaroxaban khi xuất hiện các dấu hiệu phát ban da nghiêm trọng đầu tiên (ví dụ như lan rộng, dữ dội và/hoặc phỏng rộp), hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác kết hợp với tổn thương niêm mạc.

Cảnh báo tá dược:

Thuốc có chứa lactose monohydrate, chính vì vậy với những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp với galactose, thiếu men tiêu hóa lactose (lapp lactase) hoặc mắc hội chứng rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

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

Thời kỳ mang 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.

Thời kỳ 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 bằng thuốc.

8. 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.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác:

Các thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp

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



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 xuất huyết ở một nhóm nhỏ bệnh nhân không liên quan đến sự kết tập tiểu cầu, P-selectin hoặc mức thụ thể GP IIb/ 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.

Các thông số xét nghiệm

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

Tương kỵ:



Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tính an toàn của rivaroxaban đã được đánh giá trong mười ba nghiên cứu giai đoạn III quan trọng (xem Bảng 1).

Tổng cộng, 69.608 bệnh nhân trưởng thành trong mười chín nghiên cứu giai đoạn III và 488 bệnh nhân nhi trong hai nghiên cứu giai đoạn II và hai nghiên cứu giai đoạn III đã sử dụng rivaroxaban.

Bảng 1: Số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tổng liều hàng ngày và thời gian điều trị tối đa trong các nghiên cứu giai đoạn III ở người lớn và trẻ em

Chỉ định	Số lượng bệnh nhân*	Tổng liều dùng hàng ngày	Khoảng thời gian điều trị tối đa
Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân trưởng thành trải qua phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối	6097	10 mg	39 ngày
Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp tính	3997	10 mg	39 ngày
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát	6790	Ngày 1 – 21: 30 mg Từ ngày 22 trở đi: 20 mg Sau ít nhất 6 tháng: 10 mg hoặc 20 mg	21 tháng
Điều trị huyết khối tĩnh mạch (VTE) và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi đã khởi đầu điều trị chống đông tiêu chuẩn	329	Liều điều chỉnh theo cân nặng để đạt được nồng độ tương đương với mức quan sát được ở người lớn điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) với rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày	12 tháng
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim	7750	20 mg	41 tháng
Phòng ngừa biến cố huyết khối do xơ vữa ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp (ACS)	10225	5 mg hoặc 10 mg tương ứng, dùng đồng thời với ASA hoặc ASA kết hợp với clopidogrel hoặc ticlopidin	31 tháng
Phòng ngừa biến cố huyết khối do xơ vữa ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành (CAD) hoặc bệnh động mạch ngoại biên (PAD)	18244	5 mg dùng đồng thời với ASA hoặc 10 mg đơn trị	47 tháng
	3256*	5 mg dùng đồng thời với ASA	42 tháng



*Bệnh nhân đã được dùng ít nhất một liều rivaroxaban
**Từ nghiên cứu VOYAGER PAD

Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban là xuất huyết.

Các biến cố xuất huyết thường gặp nhất là chảy máu cam (4,5 %) và xuất huyết đường tiêu hóa (3,8%).

Bảng 2: Tỷ lệ các biến cố xuất huyết* và thiếu máu ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban trong các nghiên cứu giai đoạn III đã hoàn tất trên người lớn và trẻ em.

Chỉ định	Xuất huyết bất kỳ	Thiếu máu
Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân trưởng thành trải qua phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối	6,8 % bệnh nhân	5,9 % bệnh nhân
Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân nội khoa cấp tính	12,6 % bệnh nhân	2,1 % bệnh nhân
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát	23 % bệnh nhân	1,6 % bệnh nhân
Điều trị huyết khối tĩnh mạch (VTE) và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi đã khởi đầu điều trị chống đông tiêu chuẩn	39,5 % bệnh nhân	4,6 % bệnh nhân
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim	28 trên 100 bệnh nhân/năm	2,5 trên 100 bệnh nhân/năm
Phòng ngừa biến cố huyết khối do xơ vữa ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp (ACS)	22 trên 100 bệnh nhân/năm	1,4 trên 100 bệnh nhân/năm
Phòng ngừa biến cố huyết khối do xơ vữa ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành (CAD) hoặc bệnh động mạch ngoại biên (PAD)	6,7 trên 100 bệnh nhân/năm	0,15 trên 100 bệnh nhân/năm**
	8,38 trên 100 bệnh nhân/năm #	0,74 trên 100 bệnh nhân/năm***#
*Trong tất cả các nghiên cứu về rivaroxaban, mọi biến cố chảy máu đều được thu thập, báo cáo và đánh giá phân tích độc lập.		



*** Trong nghiên cứu COMPASS, tỷ lệ thiếu máu thấp do áp dụng phương pháp chọn lọc trong việc thu thập các biến cố bất lợi.
*** Đã áp dụng phương pháp chọn lọc trong việc thu thập các biến cố bất lợi.
Từ nghiên cứu VOYAGER PAD

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Tần suất các tác dụng không mong muốn được báo cáo khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân trưởng thành và trẻ em được tóm tắt trong Bảng 3 bên dưới theo nhóm hệ cơ quan và theo tần suất.

Tần số được định nghĩa như sau:

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

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 trưởng thành trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III hoặc trong giai đoạn hậu mãi sau khi thuốc lưu hành trên thị trường* và trong hai nghiên cứu giai đoạn II và hai nghiên cứu giai đoạn III ở bệnh nhân nhi.

(*Lưu ý: bao gồm cả dữ liệu từ thực hành lâm sàng sau khi thuốc lưu hành trên thị trường)

Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết				
Thiếu máu (bao gồm các thông số xét nghiệm liên quan)	Tăng tiểu cầu (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu) ^A , giảm tiểu cầu			
Rối loạn hệ miễn dịch				
	Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch và phù do dị ứng		Phản ứng phản vệ, bao gồm cả 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 mạch				
	Nhịp tim nhanh			
Rối loạn mạch máu				
Hạ huyết áp, tụt máu				
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất				
Chảy máu cam, ho ra máu			Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan	
Rối loạn hệ tiêu hóa				
Chảy máu nước, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau vùng bụng và tiêu hóa, khó tiêu, buồn nôn, táo bón ^A , tiêu chảy, nôn ^A	Khô miệng			
Rối loạn gan mật				
Tăng transaminase	Suy giảm chức năng gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm huyết thanh ^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 bị ngứa toàn thân), phát ban, xuất huyết dưới da,	Mày đay		Hội chứng Stevens-Johnson / Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng DRESS	



Xuất huyết da và mô dưới da				
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết				
Dan chi ^A	Tràn máu khớp	Xuất huyết cơ		Hội chứng khoang thứ phát do xuất huyết
Rối loạn thận và tiết niệu				
Xuất huyết đường tiết niệu – sinh dục (bao gồm tiểu máu và rong kinh ^B), suy giảm chức năng thận (bao gồm tăng creatinin máu, tăng urê máu)				Suy thận / suy thận cấp thứ phát do xuất huyết đủ nghiêm trọng gây giảm tưới máu, bệnh thận liên quan đến thuốc chống đông
Rối loạn toàn thân và các tình trạng tại vị trí dùng thuốc				
Sốt ^A , phù ngoại biên, giảm sức mạnh và năng lượng toàn thân (bao gồm mệt mỏi và suy nhược)	Cảm giác khó chịu (bao gồm cả tình trạng mệt mỏi khó chịu toàn thân)	Phù khu trú ^A		
Các xét nghiệm cận lâm sàng				
	Tăng LDH ^A , tăng lipase ^A , tăng amylase ^A			
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng thủ thuật				
Xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật và chảy máu vết mổ), bầm tím, dịch tiết vết thương ^A		Giả phình mạch máu ^B		
A: được quan sát trong phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân trưởng thành trải qua phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối có kế hoạch. B: được quan sát trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát, với tần suất rất phổ biến ở phụ nữ dưới 55 tuổi.				



C: được quan sát là ít gặp trong phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp (ACS) sau can thiệp mạch vành qua da.

Một phương pháp thu thập biến cố bất lợi có chọn lọc theo tiêu chí định trước đã được áp dụng trong một số nghiên cứu pha III được chọn lọc. Kết quả phân tích các nghiên cứu này cho thấy tần suất các phản ứng bất lợi không tăng và không ghi nhận thêm phản ứng bất lợi mới nào liên quan đến thuốc.

Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

Do cơ chế tác dụng dược lý, việc sử dụng rivaroxaban có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết tiềm ẩn hoặc xuất huyết rõ ràng 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 tử vong) sẽ khác nhau tùy theo vị trí và mức độ hoặc phạm vi xuất huyết và/hoặc thiếu máu. Trong các nghiên cứu lâm sàng, xuất huyết niêm mạc (ví dụ: chảy máu cam, chảy máu nướu răng, xuất huyết đường tiêu hóa, tiết niệu sinh dục bao gồm xuất huyết âm đạo bất thường hoặc tăng lượng kinh nguyệt) và thiếu máu được thấy thường xuyên hơn trong quá trình điều trị rivaroxaban dài hạn so với điều trị VKA. Do đó, ngoài việc theo dõi lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm hemoglobin/hematocrit có thể hữu ích để phát hiện xuất huyết tiềm ẩn và định lượng mức độ nghiêm trọng về mặt lâm sàng của các trường hợp xuất huyết rõ ràng, khi được đánh giá là phù hợp. Nguy cơ xuất huyết có thể tăng ở một số nhóm bệnh nhân, 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 cầm máu. Kinh nguyệt có thể trở nên nhiều hơn và/hoặc kéo dài. Các biến chứng xuất huyết có thể biểu hiện bằng các triệu chứng như: mệt mỏi, nhợt nhạt, chóng mặt, đau đầu hoặc sưng không rõ nguyên nhân, khó thở và sốc không rõ nguyên nhân. Trong một số trường hợp, là hậu quả của tình trạng thiếu máu, các triệu chứng của thiếu máu cục bộ cơ tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được quan sát thấy.

Các biến chứng thứ phát đã biết do xuất huyết nghiêm trọng như hội chứng khoang và suy thận do giảm tưới máu hoặc bệnh thận liên quan đến thuốc chống đông đã được báo cáo khi sử dụng rivaroxaban. Do đó, khả năng xuất huyết cần được xem xét khi đánh giá tình trạng lâm sàng ở bất kỳ bệnh nhân nào dùng thuốc chống đông.

Trẻ em

Điều trị VTE và phòng ngừa VTE tái phát

Đánh giá an toàn ở trẻ em và thanh thiếu niên dựa trên dữ liệu an toàn từ hai nghiên cứu có đối chứng chủ động nhân mở giai đoạn II và một nghiên cứu có đối chứng chủ động giai đoạn III ở bệnh nhân nhi từ khi sinh ra đến dưới 18 tuổi. Các phát hiện về an toàn nhìn chung tương tự nhau giữa rivaroxaban và thuốc so sánh ở các nhóm tuổi khác nhau của bệnh nhi. Nhìn chung, hồ sơ an toàn ở 412 trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng rivaroxaban tương tự như hồ sơ quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân trưởng thành và nhất quán giữa các nhóm tuổi, mặc dù đánh giá vẫn bị hạn chế do số lượng bệnh nhân ít.

Ở bệnh nhân nhi, các phản ứng bất lợi sau được báo cáo với tần suất cao hơn so với ở người lớn: đau đầu (rất thường gặp, 16,7%), sốt (rất thường gặp, 11,7%), xuất huyết cam (rất thường gặp, 11,2%), nôn (rất thường gặp, 10,7%), nhịp tim nhanh (thường gặp, 1,5%), tăng bilirubin (thường gặp, 1,5%) và tăng bilirubin liên hợp (ít gặp, 0,7%). Phù hợp với dữ liệu ở người lớn, rong kinh được quan sát thấy ở 6,6% (thường gặp) nữ thanh thiếu niên sau khi có kinh nguyệt. Giảm tiểu cầu được ghi nhận sau khi thuốc lưu hành trên thị trường ở người lớn, cũng được ghi nhận là thường gặp (4,6%) trong các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em. Các phản ứng có hại của thuốc ở bệnh nhân nhi chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình.

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ



Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Ở người lớn, đã có báo cáo về các trường hợp quá liều hiếm gặp lên đến 1.960 mg. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về các biến chứng xuất huyết hoặc các phản ứng có hại khác. Dữ liệu về quá liều ở trẻ em còn hạn chế. Do sự hấp thu hạn chế nên có thể xảy ra hiệu ứng trần mà không làm tăng thêm nồng độ huyết tương trung bình khi dùng liều cao hơn liều điều trị từ 50 mg rivaroxaban trở lên ở người lớn, tuy nhiên, không có dữ liệu nào về liều cao hơn liều điều trị ở trẻ em.

Một chất đối kháng đặc hiệu (andexanet alfa) đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban có sẵn cho người lớn, nhưng chưa được xác định ở trẻ em.

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

Xử trí xuất huyết

Nếu xảy ra biến chứng xuất huyết ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, việc dùng rivaroxaban tiếp theo nên trì hoãn lại hoặc ngừng điều trị khi cần thiết. Rivaroxaban có thời gian bán hủy khoảng 5 đến 13 giờ ở người lớn. Thời gian bán hủy ở trẻ em ước tính bằng cách sử dụng các phương pháp mô hình dược động học quần thể (popPK) ngắn hơn. Việc xử trí nên được cá nhân hóa theo mức độ nghiêm trọng và vị trí xuất huyết.

Có thể áp dụng biện pháp điều trị triệu chứng thích hợp khi cần thiết, chẳng hạn như nén cơ học (ví dụ trong trường hợp chảy máu cam nghiêm trọng), cầm máu bằng phẫu thuật với các thủ thuật kiểm soát xuất huyết, bù dịch và hỗ trợ huyết động, các chế phẩm máu (hồng cầu lắng hoặc huyết tương đông lạnh, tùy thuộc vào tình trạng thiếu máu hoặc bệnh lý đông máu đi kèm) hoặc tiểu cầu.

Nếu không thể kiểm soát xuất huyết bằng các biện pháp trên, nên cân nhắc sử dụng thuốc đảo ngược đặc hiệu chất ức chế yếu tố Xa (andexanet alfa), có tác dụng đối kháng với tác dụng dược động học của rivaroxaban, hoặc thuốc đông máu cụ thể, chẳng hạn như huyết tương đông máu phức hợp (PCC), huyết tương đông máu phức hợp hoạt hóa (APCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện nay kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng các thuốc này ở người lớn và trẻ em dùng rivaroxaban còn rất hạn chế. Khuyến cáo này cũng dựa trên dữ liệu phi lâm sàng hạn chế. Cần cân nhắc và điều chỉnh liều lại yếu tố VIIa tái tổ hợp tùy thuộc vào mức độ cải thiện xuất huyết. Tùy thuộc vào tình trạng sẵn có tại địa phương, nên cân nhắc tham khảo ý kiến chuyên gia về đông máu trong trường hợp xuất huyết nặng.

Protamin sulphate và vitamin K không được kỳ vọng sẽ ảnh hưởng đến hoạt động chống đông máu của rivaroxaban. Có ít kinh nghiệm với acid tranexamic và không có kinh nghiệm với acid aminocaproic và aprotinin ở người lớn đang dùng rivaroxaban. Không có kinh nghiệm về việc sử dụng các tác nhân này ở trẻ em đang dùng rivaroxaban. Không có cơ sở khoa học nào về lợi ích cũng như kinh nghiệm về việc sử dụng desmopressin cầm máu toàn thân ở những cá nhân đang dùng rivaroxaban. Do liên kết với protein huyết tương cao nên rivaroxaban không được kỳ vọng sẽ bị loại bỏ qua thẩm phân.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: B01A F01

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 chuỗi đông máu, thuốc ức chế cả sự hình thành thrombin và sự phát triển của cục máu đông. Rivaroxaban đã được chứng minh là không ức chế thrombin (yếu tố II hoạt hóa) và không có tác dụng trên tiểu cầu.

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 lớn. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc vào liều với mối tương quan chặt chẽ với nồng độ trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu Neoplastin được sử dụng để xét nghiệm. Các thuốc thử khác sẽ cho kết quả khác. Việc đọc PT được thực hiện trong vài giây, vì INR chỉ được chuẩn hóa và xác nhận đối với thuốc chống đông coumarin và không thể sử dụng cho bất kỳ thuốc chống đông nào khác.

Ở những bệnh nhân sử dụng rivaroxaban để điều trị DVT và PE và phòng ngừa tái phát, phân vị 5/95 cho PT (Neoplastin) 2 - 4 giờ sau khi uống thuốc (tức là tại thời điểm có hiệu quả tối đa) đối với rivaroxaban 15 mg hai lần mỗi ngày dao động từ 17 đến 32 giây và đối với rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày là từ 15 đến 30 giây. Ở thời điểm đáy (8 - 16 giờ sau khi uống thuốc), phân vị 5/95 cho 15 mg hai lần mỗi ngày dao động từ 14 đến 24 giây và đối với 20 mg một lần mỗi ngày (18 - 30 giờ sau khi uống viên thuốc) là từ 13 đến 20 giây.

Ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim đang dùng rivaroxaban để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, phân vị 5/95 đối với PT (Neoplastin) 1 - 4 giờ sau khi uống thuốc (tức là tại thời điểm có hiệu quả tối đa) ở những bệnh nhân được điều trị bằng 20 mg một lần mỗi ngày dao động từ 14 đến 40 giây và ở những bệnh nhân suy thận vừa được điều trị bằng 15 mg một lần mỗi ngày là từ 10 đến 50 giây. Ở thời điểm đáy (16 - 36 giờ sau khi uống thuốc), phân vị 5/95 ở những bệnh nhân được điều trị bằng 20 mg một lần mỗi ngày là từ 12 đến 26 giây và ở những bệnh nhân suy thận vừa được điều trị bằng 15 mg một lần mỗi ngày là từ 12 đến 26 giây.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng về việc đảo ngược dược động học của rivaroxaban ở những người lớn khỏe mạnh (n = 22), tác dụng của liều đơn (50 IU / kg) của hai loại PCC khác nhau, PCC 3 yếu tố (Yếu tố II, IX và X) và PCC 4 yếu tố (Yếu tố II, VII, IX và X) đã được đánh giá. PCC 3 yếu tố làm giảm giá trị PT Neoplastin trung bình khoảng 1,0 giây trong vòng 30 phút, so với mức giảm khoảng 3,5 giây được quan sát thấy với PCC 4 yếu tố. Ngược lại, PCC 3 yếu tố có tác dụng tổng thể lớn hơn và nhanh hơn trong việc đảo ngược những thay đổi trong quá trình tạo thrombin nội sinh so với PCC 4 yếu tố.

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

Trẻ em

Xét nghiệm PT (thuốc thử neoplastin), aPTT và anti-Xa (với xét nghiệm định lượng đã hiệu chuẩn) cho thấy mối tương quan chặt chẽ với nồng độ trong huyết tương ở trẻ em. Mối tương quan giữa anti-Xa với nồng độ trong huyết tương là tuyến tính với độ dốc gần bằng 1. Có thể xảy ra sự khác biệt giữa các cá nhân với giá trị anti-Xa cao hơn hoặc thấp hơn so với nồng độ trong huyết tương tương ứng. Không cần theo dõi thường quy các thông số đông máu trong quá trình điều trị lâm sàng bằng rivaroxaban. Tuy nhiên, nếu có chỉ định lâm sàng, nồng độ rivaroxaban có thể được đo bằng xét nghiệm anti-Factor Xa định lượng đã hiệu chuẩn theo mcg/L (xem bảng 4 trong phần *Đặc tính dược động học* để biết phạm vi nồng độ rivaroxaban trong huyết tương quan sát được ở trẻ em). Giới hạn định lượng dưới phải được xem xét khi xét



nguyên anti-Xa được sử dụng để định lượng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở trẻ em. Chưa thiết lập được ngưỡng cho hiệu quả hoặc an toàn.

3. DƯỢC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Thông tin sau đây dựa trên dữ liệu thu được ở người lớn.

Rivaroxaban được hấp thu nhanh chóng với nồng độ tối đa (Cmax) xuất hiện sau 2 - 4 giờ sau khi uống thuốc.

Hấp thu qua đường uống của rivaroxaban gần như hoàn toàn và sinh khả dụng qua đường uống cao (80 - 100%) đối với liều viên 2,5 mg và 10 mg, không phụ thuộc vào tình trạng đói hay no. Việc uống thuốc cùng thức ăn không ảnh hưởng đến AUC hoặc Cmax của rivaroxaban ở liều 2,5 mg và 10 mg.

Do mức độ hấp thu giảm nên sinh khả dụng đường uống là 66% được xác định đối với viên rivaroxaban ở liều 20 mg trong điều kiện đói. Khi viên rivaroxaban 20 mg được uống cùng với thức ăn, người ta quan sát thấy AUC trung bình tăng 39% khi so với khi uống thuốc trong điều kiện đói, cho thấy sự hấp thu gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống cao. Rivaroxaban 15 mg và 20 mg được uống cùng với thức ăn.

Dược động học của rivaroxaban gần như tuyến tính cho đến khoảng liều 15 mg một lần mỗi ngày khi đói. Trong điều kiện ăn no, viên rivaroxaban 10 mg, 15 mg và 20 mg cho thấy tỷ lệ liều. Ở liều cao hơn, rivaroxaban cho thấy hấp thu bị giới hạn bởi hòa tan, với tính sinh khả dụng giảm và tốc độ hấp thu giảm khi liều tăng.

Tính biến thiên trong dược động học của rivaroxaban ở mức trung bình với độ biến thiên giữa các cá thể (CV%) dao động từ 30% đến 40%.

Sự hấp thu rivaroxaban phụ thuộc vào vị trí giải phóng thuốc trong đường tiêu hóa. Giảm 29% và 56% AUC và Cmax so với viên thuốc khi rivaroxaban dạng hạt được giải phóng ở phần gần của ruột non. Nồng độ tiếp xúc giảm hơn nữa khi rivaroxaban được giải phóng ở phần xa của ruột non hoặc đại tràng lên.

Do đó, nên tránh dùng rivaroxaban ở vị trí xa dạ dày vì điều này có thể làm giảm khả năng hấp thu và giảm nồng độ của rivaroxaban.

Sinh khả dụng (AUC và Cmax) tương đương với rivaroxaban 20 mg dùng đường uống dưới dạng viên nghiền trộn với sốt táo, hoặc pha trong nước và uống qua ống thông dạ dày sau đó ăn một bữa ăn lỏng, so với viên thuốc nguyên vẹn. Với đặc điểm dược động học có thể dự đoán được, tỷ lệ thuận với liều dùng của rivaroxaban, kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có khả năng áp dụng cho liều rivaroxaban thấp hơn.

Trẻ em

Trẻ em được dùng viên nén hoặc hỗn dịch uống rivaroxaban trong hoặc ngay sau khi ăn hoặc uống và với một khẩu phần chất lỏng thông thường để đảm bảo liều dùng đáng tin cậy ở trẻ em. Giống như ở người lớn, rivaroxaban được hấp thu dễ dàng sau khi uống dưới dạng viên nén hoặc hạt để pha hỗn dịch uống ở trẻ em. Không có sự khác biệt về tốc độ hấp thu cũng như mức độ hấp thu giữa thuốc viên và hạt để pha hỗn dịch uống. Không có dữ liệu dược động học nào sau khi tiêm tĩnh mạch cho trẻ em nên sinh khả dụng tuyệt đối của rivaroxaban ở trẻ em vẫn chưa được biết. Đã phát hiện thấy khả dụng sinh học tương đối giảm khi tăng liều (tính bằng mg/kg trọng lượng cơ thể), cho thấy hạn chế hấp thu khi dùng liều cao hơn, ngay cả khi uống thuốc cùng với thức ăn.

Viên rivaroxaban 20 mg nên được uống cùng với bữa ăn hoặc thức ăn.

Phân bố



Liên kết protein huyết tương ở người lớn cao, khoảng 92% đến 95%, với albumin huyết thanh là thành phần liên kết chính. Thể tích phân bố ở mức vừa phải với Vss khoảng 50 lít.

Trẻ em

Dữ liệu *in vitro* không chỉ ra sự khác biệt đáng kể về liên kết protein huyết tương của rivaroxaban ở trẻ em ở các nhóm tuổi khác nhau và so với người lớn. Không có dữ liệu dược động học sau khi tiêm tĩnh mạch rivaroxaban cho trẻ em.

Vss ước tính thông qua mô hình dược động học ở nhóm trẻ em (độ tuổi từ 0 đến < 18 tuổi) sau khi uống rivaroxaban, phụ thuộc vào cân nặng và có thể được mô tả bằng hàm số dị hợp, với giá trị trung bình là 113 lít cho một người có cân nặng là 82,8 kg.

Chuyển hóa và thải trừ

Ở người lớn, khoảng 2/3 liều rivaroxaban được chuyển hóa, sau đó một nửa được đào thải qua thận và một nửa còn lại được đào thải qua phân. 1/3 liều dùng cuối cùng được bài tiết trực tiếp qua thận dưới dạng không đổi trong nước tiểu, chủ yếu thông qua bài tiết thận chủ động.

Rivaroxaban được chuyển hóa thông qua CYP3A4, CYP2J2 và độc lập với CYP. Sự phân hủy oxy hóa của phần morpholinon và thủy phân các liên kết amid là các vị trí chính của quá trình chuyển hóa. 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 dạng không đổi là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người, không có chất chuyển hóa lưu thông chính hoặc có hoạt tính. Với độ thanh thải toàn thân khoảng 10 lít/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 hủy thải trừ là khoảng 4,5 giờ. Sau khi uống, quá trình thải trừ trở nên bị hạn chế bởi tốc độ hấp thu. Rivaroxaban bị đào thải khỏi huyết tương với thời gian bán thải cuối từ 5 đến 9 giờ ở người trẻ và với thời gian bán thải cuối từ 11 đến 13 giờ ở người cao tuổi.

Trẻ em

Không có dữ liệu chuyển hóa cụ thể cho trẻ em. Không có dữ liệu dược động học sau khi tiêm tĩnh mạch rivaroxaban cho trẻ em. Độ thanh thải ước tính thông qua mô hình dược động học ở trẻ em (độ tuổi từ 0 đến < 18 tuổi) sau khi uống rivaroxaban phụ thuộc vào cân nặng và có thể được mô tả bằng hàm số dị hợp, với trung bình là 8 Lít/giờ đối với người có cân nặng là 82,8 kg. Giá trị trung bình hình học của thời gian bán hủy ($t_{1/2}$) ước tính thông qua mô hình dược động học ở các nhóm giảm theo độ tuổi và dao động từ 4,2 giờ ở thanh thiếu niên đến khoảng 3 giờ ở trẻ em từ 2-12 tuổi xuống còn 1,9 và 1,6 giờ ở trẻ em từ 0,5 đến < 2 tuổi và dưới 0,5 tuổi.

Các đối tượng đặc biệt

Giới tính

Ở người lớn, không có sự khác biệt lâm sàng về dược động học và dược lực học giữa bệnh nhân nam và nữ. Một phân tích thăm dò không cho thấy sự khác biệt đáng kể về nồng độ rivaroxaban giữa trẻ em nam và nữ.

Người cao tuổi

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

Thể trọng

Ở người lớn, trọng lượng cơ thể ngoài giới hạn bình thường (< 50 kg hoặc > 120 kg) chỉ có ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (dưới 25%). Không cần điều chỉnh liều.



Ở trẻ em, rivaroxaban được dùng liều dựa trên cân nặng cơ thể. Một phân tích thăm dò không cho thấy ảnh hưởng đáng kể của tình trạng thiếu cân hoặc béo phì đối đến nồng độ của rivaroxaban ở trẻ em.

Chủng tộc

Ở người lớn, không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa bệnh nhân các chủng tộc người da trắng, người Mỹ gốc Phi, người Tây Ban Nha hoặc Latin, người Nhật Bản hoặc người Trung Quốc liên quan đến dược động học và dược lực học của rivaroxaban.

Phân tích thăm dò không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng liên quan giữa các chủng tộc về nồng độ tiếp xúc rivaroxaban ở trẻ em Nhật Bản, Trung Quốc hoặc châu Á ngoài Nhật Bản và Trung Quốc so với toàn bộ nhóm trẻ em nói chung.

Suy gan

Bệnh nhân trưởng thành bị xơ gan có suy gan nhẹ (phân loại Child Pugh A) chỉ có những thay đổi nhỏ về dược động học của rivaroxaban (tăng AUC của rivaroxaban gấp 1,2 lần trung bình), gần tương đương với nhóm đối chứng khỏe mạnh tương ứng. Ở bệnh nhân xơ gan có suy gan mức độ 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 liên kết tăng gấp 2,6 lần. Những bệnh nhân này cũng có sự giảm đào thải rivaroxaban qua thận, tương tự như những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình. Không có dữ liệu ở những bệnh nhân suy gan nặng.

Sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa tăng lên gấp 2,6 lần ở những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình so với những người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT cũng tăng lên gấp 2,1 lần. Những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban dẫn đến mối quan hệ dược động học/ dược lực học dốc hơn giữa nồng độ và PT.

Rivaroxaban chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan kèm theo rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết lâm sàng có ý nghĩa, bao gồm bệnh nhân xơ gan có Child Pugh B và C.

Không có dữ liệu lâm sàng nào có sẵn ở trẻ em bị suy gan.

Suy thận

Ở người lớn, nồng độ tiếp xúc rivaroxaban tăng tương ứng với sự suy giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua phép đo độ thanh thải creatinin. Ở những cá nhân bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút), trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (AUC) tăng lần lượt 1,4, 1,5 và 1,6 lần. Sự gia tăng tương ứng về tác dụng dược lực học rõ rệt hơn. Ở những cá nhân bị suy thận nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế tổng thể hoạt động của yếu tố Xa tăng lần lượt là 1,5, 1,9 và 2,0 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT cũng tăng tương tự theo lần lượt là 1,3, 2,2 và 2,4 lần. Không có dữ liệu ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

Do rivaroxaban liên kết với protein huyết tương cao nên không thể loại bỏ được bằng thẩm phân.

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

Không có dữ liệu lâm sàng nào có sẵn ở trẻ em từ 1 tuổi trở lên bị suy thận trung bình hoặc nặng (tốc độ lọc cầu thận < 50 mL/phút/1,73 m²).

Dữ liệu dược động học ở bệnh nhân

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



Ở trẻ em bị VTE cấp tính dùng rivaroxaban được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể dẫn đến mức nồng độ rivaroxaban trong máu tương tự như ở bệnh nhân DVT người lớn dùng liều 20 mg một lần mỗi ngày, nồng độ trung bình hình học (với khoảng 90%) tại các thời điểm lấy mẫu, đại diện cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng cách liều được tóm tắt trong Bảng 4.

Bảng 4: Thống kê tóm tắt (nồng độ trung bình hình học (khoảng 90%) của nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở trạng thái ổn định (mcg/L) theo chế độ dùng thuốc và độ tuổi

Khoảng thời gian								
Mỗi ngày một lần	N	12-< 18 tuổi	N	6-< 12 tuổi				
2,5 - 4 giờ sau	17 1	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20 - 24 giờ sau	15 1	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
Hai lần mỗi ngày	N	6 -< 12 tuổi	N	2-<6 tuổi	N	0,5-<2 tuổi		
2,5 - 4 giờ sau	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	Không tính toán		
10 - 16 giờ sau	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (không tính toán)		
Ba lần mỗi ngày	N	2-<6 tuổi	N	Sơ sinh-<2 tuổi	N	0,5-<2 tuổi	N	Sơ sinh-<0,5 tuổi
0,5 - 3 giờ sau	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7 - 8 giờ sau	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)
o.d. = mỗi ngày một lần, b.i.d. = hai lần mỗi ngày, t.i.d. = ba lần mỗi ngày, n.c. = không tính toán. Các giá trị dưới giới hạn định lượng thấp nhất (LLOQ) được thay thế bằng 1/2 LLOQ để tính toán các thống kê (LLOQ = 0,5 mcg/L).								

Mối quan hệ dược động học/được lực học

Mối quan hệ dược động học/được 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 lượng khác nhau (5 - 30 mg hai lần một ngày). Mối quan hệ giữa nồng độ rivaroxaban và hoạt động của yếu tố Xa được mô tả tốt nhất bằng mô hình Emax. Đối với PT, mô hình giao điểm tuyến tính thường mô tả dữ liệu tốt hơn. Tùy thuộc vào các thuốc thử PT khác nhau được



sử dụng, độ độc thay đổi đáng kể. Khi Neoplastin PT được sử dụng, PT ban đầu là khoảng 13 giây và độ độc khoảng 3 đến 4 giây/(100 mcg/l). Kết quả phân tích PK/PD trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn II và III phù hợp với dữ liệu được thiết lập ở những người khỏe mạnh.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được xác định đối với chỉ định phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim dành cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 1 vỉ Alu/PVC x 14 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 2 vỉ Alu/PVC x 14 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 3 vỉ Alu/PVC x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 5 vỉ Alu/PVC x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

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

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: USP.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Công ty TNHH MTV Dược phẩm LA TERRE FRANCE

Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.