

#DADADA (R: 218, G: 218, B: 218)

Black

#5A7444 (R: 90, G: 116, B: 68)

Rx_ Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

RIVARELTA

Viên nén bao phim Rivaroxaban 10 mg/15 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

RIVARELTA (Viên nén bao phim Rivaroxaban 10 mg):
Rivaroxaban ..... 10 mg
RIVARELTA (Viên nén bao phim Rivaroxaban 15 mg):
Rivaroxaban ..... 15 mg

Tá dược vừa đủ: Cellulose vi tinh thể 102, natri croscarmellose, lactose monohydrat 100, copovidon, magnesi stearat, natri laurylsulfat, Opadry pink II (polyvinyl alcohol, titan dioxid, macrogol, talc, FD&C red #40), Opadry orange II (polyvinyl alcohol, titan dioxid, macrogol, talc, FD&C yellow #5, FD&C yellow #6).

DẠNG BÀO CHẾ

RIVARELTA (Viên nén bao phim Rivaroxaban 10 mg): Viên nén bao phim màu cam, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt có vạch chia liều, mặt còn lại nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn. Có thể bẻ đôi viên thuốc.

RIVARELTA (Viên nén bao phim Rivaroxaban 15 mg): Viên nén bao phim màu cam, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt có vạch chia liều, mặt còn lại nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn. Có thể bẻ đôi viên thuốc.

CHỈ ĐỊNH

Viên nén bao phim Rivaroxaban 10 mg

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

Viên nén bao phim Rivaroxaban 15 mg

- Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh lý van tim có một yếu tố nguy cơ hoặc nhiều hơn như: suy tim sung huyết, tăng huyết áp, từ 75 tuổi trở lên, đái tháo đường, tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua.
- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE), phòng ngừa DVT và PE tái phát ở người lớn.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân phẫu thuật chỉnh hình thay thế khớp háng hoặc khớp gối:

Liều khuyến cáo là 10 mg rivaroxaban uống 1 lần/ngày. Liều khởi đầu nên uống sau phẫu thuật 6 – 10 giờ, với điều kiện tình trạng cầm máu đã được thiết lập.

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

- Sau khi tiến hành đại phẫu khớp háng, thời gian điều trị được khuyến cáo là 5 tuần.

- Sau khi tiến hành đại phẫu khớp gối, khuyến cáo điều trị trong 2 tuần.

Nếu bệnh nhân quên một liều, uống ngay rivaroxaban 10 mg ngay khi nhớ ra và ngày hôm sau phải tiếp tục uống thuốc một lần mỗi ngày như lúc trước.

Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân:

Liều khuyến cáo là 20 mg/lần/ngày (2 viên rivaroxaban 10 mg), đây là liều tối đa được khuyến cáo.

Liệu pháp rivaroxaban nên được tiếp tục thời gian dài với lợi ích phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân vượt trội hơn nguy cơ chảy máu.

Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc thì nên uống Rivarelta ngay khi nhớ ra và tiếp tục uống ngày một lần theo khuyến cáo vào ngày tiếp theo. Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày để bù cho liều thuốc đã quên không uống.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE), phòng ngừa DVT và PE tái phát:

Liều bắt đầu được khuyến cáo điều trị DVT hoặc PE cấp tính là 15 mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần đầu tiên và sau đó là liều 20 mg x 1 lần/ngày (2 viên rivaroxaban 10 mg) để tiếp tục điều trị và dự phòng DVT và PE tái phát.

Thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) nên được cân nhắc ở bệnh nhân bị DVT hoặc PE gây ra bởi các yếu tố nguy cơ nhất thời quan trọng (đại phẫu hoặc chấn thương gần đây).

Thời gian điều trị dài hơn nên được xem xét ở bệnh nhân bị DVT hoặc PE không liên quan đến các yếu tố nguy cơ nhất thời quan trọng, DVT hoặc PE tự phát, hoặc tiền sử DVT hoặc PE tái phát.

Khi có chỉ định dự phòng mở rộng DVT và PE tái phát (sau khi hoàn thành ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE), liều được khuyến cáo là 10 mg x 1 lần/ngày. Ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát DVT hoặc PE cao, ví dụ như có bệnh lý phức tạp kèm theo, hoặc người có DVT hoặc PE tái phát khi dự phòng mở rộng với rivaroxaban 10 mg x 1 lần/ngày, nên cân nhắc với liều rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày.

Thời gian điều trị và liều dùng lựa chọn dựa trên từng cá nhân sau khi đánh giá cẩn thận giữa lợi ích điều trị so với nguy cơ chảy máu.

	Khoảng thời gian	***Liều khuyến cáo***	***Tổng liều hàng ngày***
Điều trị và dự phòng DVT và PE tái phát	Ngày 1 đến 21	15 mg x 2 lần/ngày	30 mg
	Từ ngày 22 trở đi	20 mg x 1 lần/ngày	20 mg
Dự phòng DVT và PE tái phát	Sau khi hoàn thành ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE	10 mg x 1 lần/ngày hoặc 20 mg x 1 lần/ngày	10 mg hoặc 20 mg

Nếu quên 1 liều trong giai đoạn điều trị với liều 15 mg x 2 lần/ngày (ngày 1 – 21), bệnh nhân nên uống ngay khi nhớ ra để đảm bảo đủ 30 mg/ngày. Trong trường hợp này, 2 viên Rivarelta 15 mg sẽ được uống cùng lúc. Bệnh nhân nên tiếp tục với liều 15 mg x 2 lần/ngày như bình thường vào các ngày tiếp theo.

Nếu quên 1 liều trong giai đoạn điều trị 1 lần/ngày (từ ngày 22 trở đi), bệnh nhân nên uống ngay khi nhớ ra và tiếp tục với liều 20 mg x 1 lần/ngày (2 viên rivaroxaban 10 mg) như bình thường. Không uống gấp đôi liều để bù cho liều đã quên.

Chuyển từ chất đối kháng Vitamin K (VKA) sang rivaroxaban:

Đối với bệnh nhân điều trị dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, ngừng kháng vitamin K và bắt đầu điều trị với rivaroxaban khi chỉ số INR $\leq$ 3,0.

Đối với điều trị DVT, PE và dự phòng tái phát, nên ngừng điều trị với VKA và bắt đầu sử dụng rivaroxaban khi chỉ số INR $\leq$ 2,5.

Khi bệnh nhân được chuyển từ các chất đối kháng vitamin K sang rivaroxaban, những giá trị INR sẽ được đánh giá sai sau khi uống rivaroxaban. Xét nghiệm INR không còn giá trị để đánh giá tác dụng chống đông của rivaroxaban, do đó không nên sử dụng.

Chuyển từ rivaroxaban sang chất đối kháng vitamin K:

Có thể xảy ra tình trạng kháng đông không đầy đủ khi chuyển từ rivaroxaban sang các chất đối kháng vitamin K. Cần đảm bảo kháng đông đầy đủ liên tục trong bất kỳ quá trình chuyển đổi sang thuốc chống đông thay thế. Cần lưu ý rằng rivaroxaban góp phần vào việc làm tăng giá trị INR.

Ở những bệnh nhân có sự chuyển đổi từ rivaroxaban sang chất đối kháng vitamin K, những chất đối kháng vitamin K nên được dùng đồng thời cho đến khi giá trị INR ≥ 2,0. Trong hai ngày đầu của thời gian chuyển đổi, nên sử dụng chất đối kháng vitamin K với liều khởi đầu chuẩn, tiếp đến là liều chất đối kháng vitamin K dựa trên xét nghiệm INR. Trong trường hợp bệnh nhân dùng cả rivaroxaban và chất đối kháng vitamin K, không nên xét nghiệm INR sớm hơn 24 giờ sau khi dùng liều rivaroxaban trước đó và trước khi dùng liều thuốc tiếp theo. Sau khi ngừng rivaroxaban, có thể tiến hành xét nghiệm INR với độ tin cậy cao vào thời điểm ít nhất 24 giờ sau khi dùng liều cuối cùng.

Chuyển từ thuốc chống đông đường tiêm sang rivaroxaban:

Đối với bệnh nhân đang tiêm thuốc chống đông, ngừng thuốc này và bắt đầu uống rivaroxaban từ 0 đến 2 giờ trước thời điểm tiêm tiếp theo (ví dụ: những heparin khối lượng phân tử thấp) hoặc vào thời điểm ngừng một loại thuốc tiêm liên tục (ví dụ như heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch).

Chuyển từ rivaroxaban sang những chất chống đông đường tiêm:

Tiêm liều thuốc chống đông đầu tiên vào thời điểm của liều rivaroxaban tiếp theo.

Những đối tượng đặc biệt:

Suy giảm chức năng thận

Dữ liệu lâm sàng đang còn hạn chế ở bệnh nhân suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút) cho thấy rằng nồng độ huyết tương của rivaroxaban tăng lên đáng kể. Vì vậy, rivaroxaban nên được dùng cẩn thận ở những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

Đối với những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm ở mức độ nặng (hệ số thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút) hoặc vừa (hệ số thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút), dùng thuốc theo liều lượng khuyến cáo sau:

- Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh lý van tim, liều khuyến cáo là 15 mg/lần/ngày.
- Điều trị DVT, PE và dự phòng tái phát: bệnh nhân nên được điều trị với liều 15 mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần đầu. Sau đó, khi liều khuyến cáo là 20 mg/lần/ngày (2 viên rivaroxaban 10 mg), nên cân nhắc giảm liều từ 20 mg/lần/ngày xuống còn 15 mg/lần/ngày nếu bệnh nhân được đánh giá có nguy cơ chảy máu cao hơn tái phát DVT và PE. Khuyến cáo sử dụng 15 mg dựa trên mô hình PK và vẫn chưa được nghiên cứu trong bối cảnh lâm sàng này.

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

Không cần thiết điều chỉnh liều đối với những bệnh nhân suy giảm chức năng thận nhẹ (hệ số thanh thải creatinin 50 – 80 ml/phút).

Suy giảm chức năng gan

Rivaroxaban chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh về gan với bệnh đông máu và nguy cơ chảy máu lâm sàng bao gồm những bệnh nhân xơ gan nhóm B và C theo phân loại Child Pugh.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều.
Trọng lượng cơ thể
Không cần điều chỉnh liều.
Giới tính
Không cần điều chỉnh liều.
Trẻ em và thanh thiếu niên
Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở trẻ em từ 0 đến 18 tuổi vẫn chưa được thiết lập, không có dữ liệu sẵn có. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban cho trẻ em dưới 18 tuổi.
Bệnh nhân đang được chuyển đổi nhịp tim
Rivarelta có thể bắt đầu hoặc tiếp tục ở những bệnh nhân có thể cần chuyển đổi nhịp tim. Đối với bệnh nhân chuyển nhịp dựa vào siêu âm qua thực quản (TEE) mà không được điều trị kháng đông trước đó, nên bắt đầu Rivarelta ít nhất 4 giờ trước khi chuyển nhịp để đảm bảo hiệu quả kháng đông đầy đủ.
Nên tìm hiểu xem bệnh nhân có sử dụng rivaroxaban như trong đơn thuốc trước khi chuyển nhịp hay không cho tất cả các bệnh nhân. Quyết định bắt đầu và liệu trình điều trị nên dựa vào các hướng dẫn điều trị kháng đông ở bệnh nhân chuyển nhịp.
Bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh lý van tim được can thiệp động mạch vành qua da (PCI) cùng với đặt stent
Kinh nghiệm giảm liều của rivaroxaban 15 mg/lần/ngày (hoặc 10 mg/lần/ngày cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận vừa (hệ số thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút)) kết hợp với một chất ức chế P2Y12 trong tối đa 12 tháng ở những bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim cần uống thuốc chống đông và được can thiệp động mạch vành qua da (PCI) cùng với đặt stent đang còn hạn chế.
Cách dùng:
- Sử dụng theo đường uống.
- Với liều 10 mg rivaroxaban/lần/ngày: Có thể uống kèm hoặc không với thức ăn.
- Với liều 15 mg rivaroxaban/ngày trở lên: Uống sau khi ăn.
- Đối với bệnh nhân không có khả năng nuốt cả viên thuốc. Nghiền nhỏ viên thuốc rivaroxaban và trộn với nước hoặc táo nghiền nhuyễn ngay trước khi sử dụng theo đường uống. Với viên nén bao phim rivaroxaban 15 mg, nên dùng tiếp với thức ăn ngay sau đó.
- Viên thuốc rivaroxaban được nghiền có thể cũng được đưa qua ống thông dạ dày sau khi chắc chắn đặt ống thông đúng vị trí. Viên thuốc nghiền ra phải được dùng với một lượng nước nhỏ qua ống thông dạ dày sau đó đổ thêm nước. Với viên nén bao phim rivaroxaban 15 mg, tiếp ngay với nuôi ăn qua đường ruột.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH
- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Đang chảy máu nghiêm trọng trên lâm sàng.
- Thương tổn hoặc bệnh lý nếu được xem như là nguy cơ chảy máu nghiêm trọng. Có thể bao gồm đang bị hoặc từng có loét dạ dày – ruột gần đây, sự hiện diện của khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, thương tổn não hoặc tủy sống, phẫu thuật mắt, tủy sống hoặc não bộ gần đây, xuất huyết nội sọ gần đây, đã biết hoặc nghi ngờ dị dạng động tĩnh mạch, giãn tĩnh mạch thực quản, chứng phình mạch hoặc bất thường mạch máu nội sọ hoặc trong cột sống.
- Điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu khác như heparin không phân đoạn (UFH), heparin khối lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin,...), những dẫn xuất từ heparin (fondaparinux,...), thuốc chống đông đường uống (wafarin, dabigatran etexilate, apixaban,...) ngoại trừ trường hợp đặc biệt trong liệu trình chuyển đổi thuốc kháng đông

hoặc khi UFH được sử dụng ở liều cần thiết để duy trì ống thông (catheter) động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm mở.
- Bệnh gan với bệnh đông máu và nguy cơ chảy máu lâm sàng bao gồm những bệnh nhân xơ gan nhóm B và C theo phân loại Child Pugh.
- Phụ nữ có thai và đang cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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

Nguy cơ xuất huyết

Giống như các thuốc chống đông khác, bệnh nhân dùng Rivarelta phải được quan sát cẩn thận 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 Rivarelta nếu tình trạng xuất huyết nghiêm trọng xảy ra.

Trong những nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (như chảy máu cam, viêm lợi, đường tiêu hóa, đường sinh dục – tiết niệu bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc tăng chảy máu kinh nguyệt) và thiếu máu được quan sát với tần số nhiều hơn khi điều trị với rivaroxaban trong thời gian dài so với điều trị bằng VKA. Vì vậy, ngoài giám sát đầy đủ trên lâm sàng, các xét nghiệm hemoglobin/hematocrit có thể có giá trị để phát hiện chảy máu tiềm ẩn và định lượng khi chảy máu quá mức, khi được đánh giá thích hợp.

Vài phân nhóm bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao. Những bệnh nhân cần được quan sát cẩn thận những dấu hiệu và triệu chứng của biến chứng chảy máu và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị.

Phải tìm kiếm vị trí chảy máu khi có bất kỳ sự giảm hemoglobin hay huyết áp không giải thích được.

Mặc dù điều trị với rivaroxaban không cần phải theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo được với xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa được hiệu chuẩn có thể có ích trong những trường hợp ngoại lệ mà sự hiểu biết về nồng độ rivaroxaban có thể hỗ trợ cho những quyết định về lâm sàng, như quá liều và phẫu thuật cấp cứu.

Suy giảm chức năng thận

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút), nồng độ rivaroxaban huyết tương tăng lên đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần) và có thể tăng nguy cơ chảy máu. Rivaroxaban nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút. Không dùng rivaroxaban cho những bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

Chú ý sử dụng ở những bệnh nhân suy thận dùng đồng thời với các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban huyết tương.

Tương tác với những thuốc khác

Không khuyến cáo dùng rivaroxaban cho những bệnh nhân đang được điều trị với thuốc chống nấm nhóm azole tác dụng toàn thân (như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) hoặc thuốc ức chế protease HIV (ritonavir). Những hoạt chất này là những chất ức chế mạnh cả hai CYP3A4 và P-gp và vì vậy có thể làm tăng nồng độ huyết tương của rivaroxaban đến mức (trung bình cao gấp 2,6 lần) có thể gây tăng nguy cơ chảy máu trên lâm sàng.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với những thuốc ảnh hưởng đến sự cầm máu như các thuốc NSAID, acid acetysalicylic (ASA) và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc trên serotonin (SSRIs), ức chế tái hấp thu trên serotonin và norepinephrine (SNRIs). Với bệnh nhân có nguy cơ loét dạ dày – ruột, nên cân nhắc điều trị dự phòng phù hợp.

Những yếu tố tăng nguy cơ xuất huyết khác

Như các thuốc chống huyết khối khác, rivaroxaban không được sử dụng ở những bệnh nhân có nguy cơ tăng chảy máu như:

+ Rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải.
+ Tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không được kiểm soát.
+ Bệnh dạ dày – ruột khác mà không có loét hiện hành có khả năng dẫn đến biến chứng xuất huyết (bệnh viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày, trào ngược dạ dày – thực quản).
+ Bệnh mạch máu võng mạc.
+ Giãn phế quản hoặc tiền sử xuất huyết phổi.

Bệnh nhân với van tim nhân tạo

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân đặt van tim nhân tạo. Vì vậy, không có dữ liệu chứng minh rằng rivaroxaban cho tác dụng chống đông đầy đủ ở nhóm bệnh nhân này. Không khuyến cáo rivaroxaban ở các đối tượng này.

Phẫu thuật gãy xương háng

Rivaroxaban chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng can thiệp ở bệnh nhân phẫu thuật gãy xương háng để đánh giá hiệu quả và an toàn.

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

Dữ liệu lâm sàng có sẵn từ một nghiên cứu can thiệp với mục tiêu chính là đánh giá sự an toàn ở những bệnh nhân bị rung tâm nhĩ không do bệnh lý van tim được can thiệp PCI cùng với đặt stent. Số liệu về hiệu quả ở đối tượng này còn hạn chế, không có dữ liệu sẵn có cho những bệnh nhân này có tiền sử đột quỵ/cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA).

Những bệnh nhân PE có huyết động không ổn định hoặc bệnh nhân cần tiêu sợi huyết hoặc lấy huyết khối mạch máu phổi

Rivarelta không được khuyến cáo thay thế cho heparin không phân đoạn ở bệnh nhân thuyên tắc phổi, huyết động không ổn định hoặc được điều trị tiêu sợi huyết hoặc lấy huyết khối mạch máu phổi vì tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập ở những tình trạng lâm sàng này.

Gây tê hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng

Khi gây tê trục thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để ngăn chặn biến chứng huyết khối có nguy cơ bị tụ máu tủy sống hoặc ngoài màng cứng có thể dẫn đến tê liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ này thậm chí còn tăng cao khi sử dụng thủ thuật đặt ống thông ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời với thuốc gây ảnh hưởng đến sự cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc tái chọc dò tủy sống hoặc ngoài màng cứng. Bệnh nhân nên được thường xuyên theo dõi dấu hiệu và triệu chứng suy thần kinh (ví dụ: tê chân hoặc chân yếu, sự bất thường của ruột hoặc bàng quang). Trong trường hợp ghi nhận sự suy yếu thần kinh, cần chuẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Bác sỹ nên cân nhắc nguy cơ và lợi ích tiềm tàng trước khi can thiệp trục thần kinh ở bệnh nhân đã hoặc sắp dùng kháng đông để dự phòng huyết khối. Không có kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng 15 mg rivaroxaban trong những trường hợp này.

Để giảm thiểu nguy cơ chảy máu liên quan đến việc sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê trục thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống, cân nhắc đến đặc điểm dược động học của rivaroxaban.

Đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò thắt lưng nên được thực hiện tốt nhất khi hiệu quả chống đông của rivaroxaban được ước tính thấp. Tuy nhiên, thời gian chính xác để đạt được hiệu quả chống đông máu đủ thấp ở mỗi bệnh nhân không được biết. Rút ống thông ngoài màng cứng dựa trên các đặc tính PK toàn thân ít nhất 2 lần thời gian bán thải, ví dụ như ít nhất 18 giờ ở người trưởng thành và 26 giờ ở người cao tuổi sau lần

uống rivaroxaban cuối cùng. Nên uống rivaroxaban liều tiếp theo sớm nhất vào 6 giờ sau khi rút bỏ ống thông.
Nếu có thương tổn do chọc dò, nên trì hoãn dùng rivaroxaban đến 24 giờ sau.
Liều khuyến cáo trước và sau thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật ngoại trừ phẫu thuật thay thế khớp háng và khớp gối
Nếu cần phải can thiệp thủ thuật xâm lấn hoặc phẫu thuật, nên ngừng ngay rivaroxaban ít nhất 24 giờ trước khi tiến hành can thiệp nếu có thể và dựa trên đánh giá lâm sàng của bác sỹ.
Nếu không thể trì hoãn việc thực hiện thủ thuật, nên đánh giá sự tăng nguy cơ chảy máu so với tính cấp thiết của can thiệp.
Sau khi tiến hành các thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên bắt đầu sử dụng lại rivaroxaban ngay khi có thể với điều kiện tình trạng lâm sàng cho phép và quá trình cầm máu đầy đủ đã được thiết lập theo xác định của bác sỹ điều trị.
Phản ứng da
Các phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc và hội chứng DRESS đã được báo cáo sau khi rivaroxaban lưu hành trên thị trường. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất xuất hiện những phản ứng này trong những tuần đầu điều trị, phản ứng khởi phát ở phần lớn trường hợp trong tuần đầu tiên điều trị. Nên ngừng dùng thuốc khi có sự xuất hiện lần đầu của phát ban da nghiêm trọng (lan rộng, nặng và/hoặc phồng rộp da) hay bất kỳ dấu hiệu nào khác của quá mẫn kèm theo tổn thương niêm mạc.
Người cao tuổi
Người càng lớn tuổi, nguy cơ xuất huyết càng tăng.
Thông tin về tá dược
Sản phẩm này có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thụ glucose-galactose không nên dùng thuốc này.
SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ
Phụ nữ mang thai:
Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập trên phụ nữ có thai. Những nghiên cứu ở động vật cho thấy có độc tính sinh sản. Do độc tính sinh sản, nguy cơ xuất huyết và bằng chứng cho thấy rivaroxaban qua được nhau thai, không dùng rivaroxaban cho phụ nữ có thai.
Phụ nữ nên tránh mang thai khi đang điều trị với rivaroxaban.
Phụ nữ cho con bú:
Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban không được thiết lập trên phụ nữ đang cho con bú. Thông tin từ nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng rivaroxaban được bài tiết qua sữa. Vì vậy, chống chỉ định sử dụng rivaroxaban ở phụ nữ đang cho con bú. Cần đưa ra quyết định liệu rằng có nên ngừng cho con bú hay ngừng/không điều trị.
ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC
Rivaroxaban có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Những phản ứng bất lợi như ngất tạm thời (ít gặp) và chóng mặt (thường gặp) được ghi nhận. Những bệnh nhân gặp phải những tác dụng không mong muốn này không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc.
TƯƠNG TÁC THUỐC
Chất ức chế CYP3A4 và P-gp
Dùng đồng thời rivaroxaban với ketoconazole (400 mg/lần/ngày) hoặc ritonavir (600 mg x 2 lần/ngày) dẫn đến tăng AUC rivaroxaban trung bình gấp 2,6/2,5 lần và C_{max} rivaroxaban trung bình 1,7/1,6 lần cùng sự gia tăng đáng kể hiệu quả dược lý, có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban cho những bệnh nhân điều

trị đồng thời với thuốc kháng nấm nhóm azole tác dụng toàn thân như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc ức chế protease HIV. Những chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp.
Những hoạt chất ức chế mạnh chỉ một trong số các con đường thải trừ rivaroxaban, hoặc CYP3A4 hoặc P-gp, được cho rằng sẽ làm tăng nồng độ huyết tương của rivaroxaban ở mức độ thấp hơn. Ví dụ clarithromycin (500 mg x 2 lần/ngày) được đánh giá là 1 chất ức chế mạnh CYP3A4 và ức chế vừa phải P-gp, dẫn đến AUC rivaroxaban trung bình tăng 1,5 lần và C_{max} rivaroxaban tăng 1,4 lần. Tương tác với clarithromycin không có liên quan trên lâm sàng ở hầu hết các bệnh nhân nhưng có thể có khả năng đáng kể ở bệnh nhân có nguy cơ cao (bệnh nhân suy thận).
Erythromycin (500 mg x 3 lần/ngày) là chất ức chế CYP3A4 và P-gp vừa phải, làm tăng 1,3 lần AUC và C_{max} rivaroxaban trung bình. Tương tác với erythromycin không có liên quan trên lâm sàng ở hầu hết các bệnh nhân nhưng có thể có khả năng đáng kể ở bệnh nhân có nguy cơ cao.
Ở những người suy giảm chức năng thận nhẹ, erythromycin (500 mg x 3 lần/ngày) làm tăng 1,8 lần AUC và 1,6 lần CR_{max} rivaroxaban trung bình khi so sánh với những người có chức năng thận bình thường. Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận vừa, erythromycin làm tăng 2,0 lần AUC và 1,6 lần CR_{max} rivaroxaban trung bình khi so sánh với những người chức năng thận bình thường. Hiệu quả của erythromycin tăng lên ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.
Fluconazole (400 mg/lần/ngày), được đánh giá là chất ức chế CYP3A4 vừa phải, làm tăng 1,4 lần AUC và 1,3 lần C_{max} rivaroxaban trung bình. Tương tác với fluconazole không có liên quan trên lâm sàng ở hầu hết các bệnh nhân nhưng có thể có khả năng đáng kể ở bệnh nhân có nguy cơ cao (bệnh nhân suy thận).
Dựa trên thông tin lâm sàng hạn chế về dronedarone, tránh dùng đồng thời với rivaroxaban.

Các thuốc chống đông máu

Sau khi phối hợp enoxaparin (đơn liều 40 mg) cùng với rivaroxaban (đơn liều 10 mg), hiệu quả hiệp đồng kháng yếu tố Xa được ghi nhận mà không có bất kỳ hiệu quả thêm nào lên những đánh giá về đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng đến dược động học của rivaroxaban.
Bởi vì tăng nguy cơ xuất huyết, cần theo dõi cẩn thận đối với những bệnh nhân dùng đồng thời rivaroxaban với những thuốc chống đông máu khác.

Các NSAID hoặc thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Không có sự kéo dài về thời gian chảy máu liên quan trên lâm sàng sau khi dùng đồng thời rivaroxaban (15 mg) và 500 mg naproxen. Tuy nhiên, một vài người có đáp ứng dược lực học rõ ràng hơn.
Không có tương tác dược động học và dược lực học đáng kể trên lâm sàng khi dùng phối hợp rivaroxaban với 500 mg acid acetylsalicylic.
Clopidogrel (300 mg liều khởi phát và sau đó duy trì với liều 75 mg) không cho thấy tương tác dược động học với rivaroxaban (15 mg) nhưng quan sát thấy gia tăng thời gian chảy máu có liên quan ở một nhóm nhỏ bệnh nhân, không liên quan đến sự kết tập tiểu cầu, nồng độ P-selectin hoặc thụ thể GPIIb/IIIa.
Cần lưu ý đến những bệnh nhân sử dụng đồng thời với các NSAID (bao gồm acid acetylsalicylic) và chất ức chế kết tập tiểu cầu bởi vì những chất này làm tăng nguy cơ chảy máu.

SSRIs/SNRIs

Giống như các thuốc chống đông máu khác, khả năng bệnh nhân tăng nguy cơ chảy máu khi sử dụng phối hợp với các SSRI hoặc SNRI do hiệu quả được báo cáo của chúng lên tiểu cầu. Khi sử dụng đồng thời với rivaroxaban trên lâm sàng, tỷ lệ chảy máu có liên quan trên

lâm sàng nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng cao hơn được ghi nhận ở tất cả các nhóm điều trị.

Warfarin

Bệnh nhân chuyển từ chất đối kháng vitamin K warfarin (INR 2,0 đến 3,0) sang rivaroxaban (liều 20 mg) hoặc từ rivaroxaban (liều 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 đến 12), trong khi tác dụng trên aPTT, hoạt tính ức chế yếu tố Xa và thrombin nội sinh có khả năng cộng hợp.

Nếu đánh giá được dược lực học của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi, hoạt tính kháng yếu tố Xa, PiCT và Heptest có thể được sử dụng vì những đánh giá này không bị ảnh hưởng bởi warfarin. Vào ngày thứ 4 sau liều cuối cùng của warfarin, tất cả những xét nghiệm (bao gồm PT, aPTT, ức chế yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh tác dụng của rivaroxaban.

Nếu muốn đánh giá tác dụng dược lực học của warfarin trong suốt thời gian chuyển đổi, đánh giá INR có thể sử dụng tại nồng độ đáy của rivaroxaban (24 giờ sau liều rivaroxaban trước đó) bởi vì xét nghiệm chịu ít ảnh hưởng của rivaroxaban tại thời điểm này.

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

Những thuốc cảm ứng enzym CYP3A4

Kết hợp rivaroxaban với những chất cảm ứng mạnh CYP3A4 như rifampicin dẫn đến giảm 50% AUC rivaroxaban trung bình song song với giảm hiệu quả dược lực học của thuốc. Sử dụng đồng thời rivaroxaban với những chất cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (như phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) có thể cũng dẫn đến giảm nồng độ huyết tương của rivaroxaban. Vì vậy, nên tránh sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh trừ khi bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

Liệu pháp điều trị kết hợp khác

Không có tương tác dược động học và dược lực học đáng kể trên lâm sàng khi rivaroxaban được dùng phối hợp với midazolam (cơ chất của CYP3A4), digoxin (cơ chất của P-gp), atorvastatin (cơ chất của CYP3A4 và P-gp) hoặc omeprazole (ức chế bơm proton). Rivaroxaban không ức chế cũng không cảm ứng bất kỳ đồng phân chủ yếu nào khác của CYP như CYP3A4.

- Thông số thử nghiệm

Thông số đông máu (như PT, aPTT, HepTest) bị ảnh hưởng bởi phương thức hoạt động của rivaroxaban.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu an toàn:

Tính an toàn của rivaroxaban được đánh giá trong 13 nghiên cứu pha III bao gồm 53103 bệnh nhân dùng rivaroxaban.

Số bệnh nhân được nghiên cứu, tổng liều hàng ngày và thời gian điều trị dài nhất trong các nghiên cứu pha III

Chỉ định	*Số bệnh nhân**	*Tổng liều hàng ngày*	*Thời gian điều trị dài nhất*
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật chỉnh hình thay thế khớp háng hoặc khớp gối	6097	10 mg	39 ngày

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân sức khỏe kém	3997	10 mg	39 ngày
Điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát	6790	1 – 21 ngày: 30 mg Ngày 22 trở lên: 20 mg Sau ít nhất 6 tháng: 10 mg hoặc 20 mg	21 tháng
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh lý van tim	7750	20 mg	41 tháng
Phòng ngừa các tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau ACS	10225	5 mg hoặc 10 mg tương ứng dùng đồng thời với ASA hoặc ASA kết hợp clopidogrel hoặc ticlopidine	31 tháng
Phòng ngừa các tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau CAD/PAD	18244	5 mg phối hợp ASA hoặc 10 mg một mình	47 tháng
* Bệnh nhân sử dụng ít nhất một liều rivaroxaban			

Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở bệnh nhân dùng rivaroxaban là chảy máu. Chảy máu được báo cáo thường gặp nhất là chảy máu cam (4,5%) và xuất huyết đường tiêu hóa (3,8%).

Tỷ lệ các trường hợp chảy máu* và thiếu máu ở bệnh nhân sử dụng rivaroxaban trong các nghiên cứu giai đoạn III đã hoàn thành

Chỉ định	*Chảy máu bất kỳ*	*Thiếu máu*
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật chỉnh hình thay thế khớp háng hoặc khớp gối	6,8% bệnh nhân	5,9% bệnh nhân
Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân sức khỏe kém	12,6% bệnh nhân	2,1% bệnh nhân
Điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát	23% bệnh nhân	1,6% bệnh nhân
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh lý van tim	28 trong số 100 bệnh nhân	2,5 trong số 100 bệnh nhân
Phòng ngừa các tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau ACS	22 trong số 100 bệnh nhân	1,4 trong số 100 bệnh nhân
Phòng ngừa các tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau CAD/PAD	6,7 trong số 100 bệnh nhân	0,15 trong số 100 bệnh nhân**
* Đối với tất cả các nghiên cứu về rivaroxaban, toàn bộ trường hợp chảy máu được ghi nhận, báo cáo và thông báo. ** Trong nghiên cứu COMPASS, tỷ lệ thiếu máu thấp do áp dụng phương thức tiếp cận thu thập trường hợp bất lợi có chọn lọc.		

Tác dụng không mong muốn của rivaroxaban được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và tần suất:

Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10)

- Máu và hệ bạch huyết: Chứng thiếu máu (bao gồm những thông số thử nghiệm tương ứng).
- Thần kinh: Chóng mặt, đau đầu.
- Mắt: Xuất huyết ở mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc).
- Mạch máu: Hạ huyết áp, tụ máu.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Chảy máu cam, ho ra máu.
- Tiêu hóa: Chảy máu nướu răng, xuất huyết tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau đường tiêu hóa và bụng, khó tiêu, buồn nôn, nôn, táo bón, tiêu chảy.
- Gan mật: Tăng các transaminase.
- Da và mô dưới da: Ngứa (bao gồm những trường hợp ít gặp ngứa toàn thân), phát ban, hoại tử, xuất huyết da và dưới da.
- Cơ xương khớp và mô liên kết: Đau ở chân tay.
- Thận và tiết niệu: Xuất huyết đường tiết niệu (bao gồm đái ra máu và rong kinh), suy giảm chức năng thận (bao gồm tăng creatinin máu, tăng urê máu).
- Toàn thân và tại chỗ: Sốt, phù nề ngoại vi, giảm sức lực và năng lượng toàn thân (bao gồm mệt mỏi và suy nhược).
- Tổn thương, độc tính và những biến chứng hậu phẫu: Xuất huyết hậu phẫu (bao gồm thiếu máu hậu phẫu và chảy máu ở vết thương), thâm tím, tiết dịch ở vết thương.

Ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100)

- Máu và hệ bạch huyết: Tăng tiểu cầu (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu), giảm tiểu cầu.
- Hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch và phù dị ứng.
- Thần kinh: Xuất huyết não và nội sọ, ngất.
- Tim: Nhịp tim nhanh.
- Tiêu hóa: Khô miệng.
- Gan mật: Suy giảm chức năng gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm máu, tăng GGT.
- Da và mô dưới da: Mày đay.
- Cơ xương khớp và mô liên kết: Tràn máu khớp.
- Toàn thân và tại chỗ: Cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu)
- Xét nghiệm: Tăng LDH, tăng lipase, tăng amylase.

Hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000)

- Gan mật: Vàng da, tăng bilirubin liên hợp (có hoặc không kèm theo tăng ALT), ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan).
- Cơ xương khớp và mô liên kết: Chảy máu ở cơ.
- Toàn thân và tại chỗ: Phù tại chỗ.
- Tổn thương, độc tính và những biến chứng hậu phẫu: Giả phình mạch.

Rất hiếm gặp (ADR < 1/10000)

- 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 rõ tần suất

- Cơ xương khớp và mô liên kết: Hội chứng khoang thứ phát đến xuất huyết.
- Thận và tiết niệu: Suy thận/suy thận cấp thứ phát đến xuất huyết đủ để gây ra tình trạng giảm tưới máu.

Mô tả các tác dụng không mong muốn có chọn lọc

Do đặc điểm tác dụng dược lý, sử dụng rivaroxaban có thể liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu tiềm ẩn hoặc quá mức từ mô hoặc tổ chức bất kỳ, có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất

huyết. Dấu hiệu, triệu chứng và mức độ, nghiêm trọng (bao gồm tử vong) khác nhau tùy theo vị trí và mức độ hoặc phạm vi chảy máu và/hoặc thiếu máu. Trong những nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (chảy máu cam, nướu, đường tiêu hóa, tiết niệu sinh dục bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc tăng chảy máu kinh nguyệt) và thiếu máu được thấy với tần suất nhiều hơn khi điều trị rivaroxaban lâu dài so với khi điều trị bằng VKA. Do đó, ngoài việc giám sát lâm sàng đầy đủ, các xét nghiệm hemoglobin/hematocrit có thể có giá trị để phát hiện chảy máu tiềm ẩn và định lượng khi chảy máu quá mức, khi được đánh giá thích hợp. Nguy cơ chảy máu có thể tăng lên ở một vài nhóm bệnh nhân như tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không được kiểm soát và/hoặc điều trị đồng thời ảnh hưởng đến sự cầm máu. Chảy máu kinh nguyệt có thể tăng lên và/hoặc kéo dài. Các biến chứng xuất huyết có thể có là yếu, xanh xao, chóng mặt, đau đầu hoặc sưng vô căn, khó thở và sốc không rõ nguyên nhân. Trong một số trường hợp là hậu quả của thiếu máu, triệu chứng của thiếu máu cơ tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực được ghi nhận.
Các biến chứng thứ phát được biết sau chảy máu nghiêm trọng như hội chứng khoang và suy thận do giảm sự tưới máu đã được báo cáo với rivaroxaban. Do đó, khả năng xuất huyết được cân nhắc để đánh giá tình trạng ở bất kỳ bệnh nhân được điều trị chống đông nào.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trường hợp hiếm gặp quá liều lên đến 600 mg được báo cáo mà không có biến chứng chảy máu hoặc những tác dụng không mong muốn khác. Do sự hấp thu có giới hạn nên nồng độ huyết tương không tăng lên khi dùng liều rivaroxaban 50 mg trở lên.
Chưa có chất giải độc đặc hiệu đối kháng hiệu quả dược lực học của rivaroxaban.
Sử dụng than hoạt tính để giảm sự hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban có thể được cân nhắc.
Xử trí chảy máu:
Nếu biến chứng chảy máu xuất hiện ở bệnh nhân dùng rivaroxaban, nên trì hoãn liều rivaroxaban tiếp theo hoặc ngừng điều trị nếu thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 – 13 giờ. Xử trí tùy theo từng người dựa vào tính chất nghiêm trọng và vị trí xuất huyết. Điều trị triệu chứng thích hợp có thể được áp dụng, như nén cơ học (ví dụ: chảy máu cam nặng), cầm máu trong phẫu thuật với những biện pháp kiểm soát xuất huyết, thay thế dịch và hỗ trợ huyết động, những sản phẩm máu (hồng cầu hoặc huyết tương tươi đông lạnh tùy thuộc vào liên quan đến thiếu máu hay rối loạn đông máu) hoặc tiểu cầu.
Nếu không thể kiểm soát được chảy máu bằng những phương pháp trên, nên cân nhắc sử dụng các thuốc đặc hiệu thay đổi chất tiền đông máu, như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin cô đặc được hoạt hóa (APCC), yếu tố VIIa tái tổ hợp. Tuy nhiên, hiện có ít kinh nghiệm lâm sàng sử dụng các sản phẩm này ở những bệnh nhân được điều trị với rivaroxaban. Ngoài ra, việc sử dụng còn dựa trên dữ liệu giới hạn không thuộc lâm sàng. Tái sử dụng yếu tố VIIa tái tổ hợp nên được cân nhắc và điều chỉnh dựa vào sự cải thiện của tình trạng chảy máu.
Protamine sulfate và vitamin K không ảnh hưởng đến hoạt tính chống đông của rivaroxaban. Đang còn ít kinh nghiệm với acid tranexamic và không có kinh nghiệm với acid aminocaproic và aprotinin ở những người dùng rivaroxaban. Không có cơ sở khoa học về lợi ích cũng như kinh nghiệm về việc sử dụng desmopressin cầm máu toàn thân ở những người điều trị với rivaroxaban. Do khả năng gắn kết với protein huyết tương cao nên rất khó để phân tách rivaroxaban.

DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: B01AF01
Nhóm dược lý: Thuốc chống đông, ức chế trực tiếp yếu tố Xa.
Cơ chế hoạt động:

Rivaroxaban là chất ức chế trực tiếp yếu tố Xa có tính chọn lọc cao với sinh khả dụng đường uống. Sự ức chế yếu tố Xa ngăn cản con đường nội sinh và ngoại sinh của quá trình đông máu, ức chế cả sự hình thành thrombin và huyết khối. Rivaroxaban được chứng minh không ức chế thrombin (yếu tố hoạt hóa II) và không ảnh hưởng lên tiểu cầu.

Hiệu quả dược lực học:

Hoạt động ức chế yếu tố Xa phụ thuộc vào liều được quan sát thấy ở người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban phụ thuộc liều với hệ số tương quan gần với nồng độ huyết tương (giá trị r = 0,98) nếu neoplastin được sử dụng để định lượng. Những tác nhân khác nhau sẽ tạo ra những kết quả khác nhau. Kết quả hiển thị của PT có được sau vài giây, bởi vì giá trị INR chỉ được tính toán và đúng đối với các coumarin và không thể sử dụng cho bất kỳ chất chống đông nào khác.

Ở những bệnh nhân đã từng có đại phẫu thuật chỉnh hình, tỷ lệ 5/95 đối với PT (neoplastin) 2 – 4 giờ sau khi uống thuốc (thời điểm hiệu quả cao nhất) thay đổi từ 13 đến 25 giây (giá trị ban đầu trước phẫu thuật 12 đến 15 giây).

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban để điều trị DVT, PE và dự phòng tái phát, tỷ lệ 5/95 đối với PT (neoplastin) 2 – 4 giờ sau khi uống thuốc (thời điểm hiệu quả cao nhất) cho 15 mg rivaroxaban x 2 lần/ngày trong khoảng từ 17 đến 32 giây và cho 20 mg rivaroxaban/lần/ngày từ 15 đến 30 giây. Tỷ lệ 5/95 tại điểm đáy (8 – 16 giờ sau khi uống thuốc) cho 15 mg rivaroxaban x 2 lần/ngày trong khoảng từ 14 đến 24 giây và cho 20 mg rivaroxaban/lần/ngày (18 – 30 giờ sau khi uống thuốc) từ 13 đến 20 giây.

Ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh lý van tim dùng rivaroxaban để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, tỷ lệ 5/95 đối với PT (neoplastin) 1 – 4 giờ sau khi uống thuốc (thời điểm hiệu quả cao nhất) ở người điều trị với 20 mg/lần/ngày trong khoảng từ 14 đến 40 giây và ở bệnh nhân suy thận vừa dùng 15 mg/lần/ngày trong khoảng từ 10 đến 50 giây. Tỷ lệ 5/95 tại điểm đáy (16 – 36 giờ sau khi uống thuốc) ở bệnh nhân điều trị với 20 mg/lần/ngày trong khoảng từ 12 đến 26 giây và ở bệnh nhân suy thận vừa với 15 mg/lần/ngày trong khoảng từ 12 đến 26 giây.

Trong nghiên cứu dược lý học lâm sàng về sự thay đổi của dược lực học rivaroxaban ở những người trưởng thành khỏe mạnh (n = 22), hiệu quả của các đơn liều (50 IU/kg) của 2 loại PCCs khác nhau, PCC 3 yếu tố (II, IX và X) và PCC 4 yếu tố (II, VII, IX và X) được đánh giá. PCC 3 yếu tố làm giảm giá trị neoplastin PT trung bình xấp xỉ 1,0 giây trong 30 phút, so sánh với giảm xấp xỉ 3,5 giây ghi nhận được với PCC 4 yếu tố. Ngược lại, PCC 3 yếu tố cho hiệu quả tổng thể lớn hơn và nhanh hơn đối với những thay đổi thuận nghịch trong sự hình thành thrombin nội sinh so với PCC 4 yếu tố.

Thời gian hoạt hóa một phần thromboplastin và HepTest cũng được kéo dài phụ thuộc liều. Tuy nhiên, những xét nghiệm này không dùng để đánh giá dược lực học của rivaroxaban.

Không cần thiết để kiểm soát các thông số đông máu trong suốt quá trình điều trị với rivaroxaban trên lâm sàng. Tuy nhiên, nếu có chỉ định trên lâm sàng, nồng độ rivaroxaban có thể được đo bằng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa được hiệu chuẩn

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Rivaroxaban hấp thu nhanh với C_{max} đạt được sau 2 – 4 giờ sau khi uống.

Thuốc được hấp thu gần như hoàn toàn qua đường uống với sinh khả dụng cao (80 – 100%) khi dùng liều 2,5 mg và 10 mg không phân biệt tình trạng đói hay no. Thức ăn không ảnh hưởng đến AUC và C_{max} của rivaroxaban ở liều 2,5 mg và 10 mg. Viên nén rivaroxaban 2,5 mg và 10 mg có thể uống cùng hoặc không với thức ăn.

Do mức độ hấp thu giảm, sinh khả dụng đường uống được xác định 66% khi uống viên nén 20 mg lúc đói. Khi uống viên nén rivaroxaban 20 mg cùng với thức ăn, AUC trung bình

tăng lên 39% khi so với uống thuốc lúc đói, cho thấy hấp thu hầu như hoàn toàn và sinh khả dụng cao. Viên nén rivaroxaban 15 mg và 20 mg uống cùng thức ăn.
Dược động học của rivaroxaban xấp xỉ tuyến tính lên đến khoảng 15 mg/lần/ngày khi đói. Khi no, viên nén rivaroxaban 10 mg, 15 mg và 20 mg tỷ lệ với liều. Ở liều cao hơn, rivaroxaban cho thấy sự hòa tan hạn chế hấp thu cùng với giảm sinh khả dụng và giảm tỷ lệ hấp thu khi tăng liều, thể hiện rõ hơn khi đói.
Sự khác biệt về dược động học của rivaroxaban ở mức trung bình với khoảng biến thiên giữa từng cá nhân (CV%) dao động từ 30% đến 40%, ngoại trừ vào ngày phẫu thuật và ngày tiếp theo khi thay đổi nồng độ cao (70%).
Khả năng hấp thu của rivaroxaban phụ thuộc vào vị trí thuốc giải phóng trong đường tiêu hóa. Cốm rivaroxaban được giải phóng ở đoạn đầu ruột non có AUC và C_{max} giảm tương ứng 29% và 56% khi so với viên nén. Nồng độ thuốc giảm hơn nữa khi rivaroxaban được giải phóng ở đoạn cuối ruột non hoặc kết tràng lên. Vì vậy, tránh dùng rivaroxaban ở xa dạ dày vì giảm hấp thu và liên quan đến nồng độ rivaroxaban.
Sinh khả dụng (AUC và C_{max}) là tương đương với 20 mg rivaroxaban dùng đường uống dưới dạng viên nén được nghiền và trộn với táo nghiền nhuyễn hoặc dạng hỗn dịch trong nước và dùng thông qua ống dạ dày sau bữa ăn lỏng, khi so sánh với viên nén nguyên vẹn. Có thể dự đoán được, dữ liệu dược động học của rivaroxaban tỷ lệ với liều, kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho liều rivaroxaban thấp hơn.

Phân bố

Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương ở người cao, khoảng 92 – 95%, chủ yếu là gắn với albumin huyết thanh. Thể tích phân bố V_{ss} vừa phải xấp xỉ 50 lít.

Chuyển hóa và thải trừ

Với liều dùng rivaroxaban, khoảng 2/3 bị chuyển hóa, với một nửa được thải trừ qua thận và một nửa qua phân. 1/3 liều dùng còn lại được bài tiết trực tiếp qua thận dưới dạng còn hoạt tính trong nước tiểu, chủ yếu bằng bài tiết chủ động ở thận.
Rivaroxaban được chuyển hóa bởi CYP3A4, CYP2J2 và những cơ chế không phụ thuộc CYP. Oxi hóa phân tử morpholinon và thủy phân liên kết amid là những vị trí chuyển hóa sinh học chính. Dựa trên nghiên cứu *in vitro*, rivaroxaban là cơ chất của protein vận chuyển P-glycoprotein (P-gp) và Bcrp (protein kháng ung thư vú).
Dạng không đổi của rivaroxaban là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người, không có các chất chuyển hóa tuần hoàn chủ yếu hay có hoạt tính. Với hệ số thanh thải toàn thân 10 l/giờ, rivaroxaban có thể được xếp vào nhóm hợp chất có hệ số thanh thải thấp. Sau tiêm tĩnh mạch liều 1 mg, thời gian bán thải khoảng 4,5 giờ. Sự thải trừ rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải từ 5 – 9 giờ ở những người trẻ tuổi, và 11 – 13 giờ ở người cao tuổi.

<u>Nhóm đối tượng đặc biệt</u>

Giới tính

Không có sự khác biệt lâm sàng về dược động học và dược lực học ở nam và nữ.

Người cao tuổi

Người cao tuổi có nồng độ huyết tương cao hơn so với người trẻ, giá trị AUC trung bình cao hơn xấp xỉ 1,5 lần, chủ yếu bởi vì giảm thanh thải thận và toàn phần. Không cần điều chỉnh liều.

Cân nặng

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

Sự khác biệt giữa các dân tộc

Không có sự khác biệt giữa các chủng tộc về được động học và dược lực học trên lâm sàng ở các bệnh nhân da trắng, người Mỹ gốc Phi, Tây Ban Nha hoặc Bồ Đào Nha, Nhật Bản và Trung Quốc.

Suy giảm chức năng gan

Bệnh nhân xơ gan bị suy gan nhẹ (nhóm A theo phân loại Child Pugh) cho thấy chỉ có một vài thay đổi nhỏ về dược động học của rivaroxaban (AUC trung bình của rivaroxaban tăng 1,2 lần), gần tương đương với nhóm khỏe mạnh đối chứng. Ở những bệnh nhân xơ gan bị suy gan vừa (nhóm B theo phân loại Child Pugh), AUC rivaroxaban trung bình đã tăng lên đáng kể khoảng 2,3 lần so với những người khỏe mạnh. AUC của thuốc tự do tăng 2,6 lần. Có sự giảm thải trừ rivaroxaban qua thận ở những bệnh nhân này, tương tự như những bệnh nhân suy thận vừa. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa tăng lên 2,6 lần ở bệnh nhân suy gan vừa khi so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh; kéo dài PT tương tự tăng lên 2,1 lần. Bệnh nhân suy gan vừa nhạy cảm hơn với rivaroxaban dẫn đến đồ thị biểu diễn mối quan hệ dược động học/dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ và PT trở nên dốc đứng hơn.

Rivaroxaban chống chỉ định ở những bệnh nhân có bệnh gan liên quan với rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu có liên quan trên lâm sàng, bao gồm cả bệnh nhân xơ gan nhóm B và C theo phân loại Child Pugh.

Suy giảm chức năng thận

Có sự gia tăng nồng độ rivaroxaban tương quan với suy giảm chức năng thận, theo đánh giá thông qua đo độ thanh thải creatinin. Ở những người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 – 80 ml/phút), vừa (độ thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút), nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban (AUC) tăng lên tương ứng 1,4; 1,5 và 1,6 lần. Tăng tương ứng về tác dụng dược lực rõ rệt hơn. Ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ, vừa và nặng, sự ức chế hoạt động yếu tố Xa tăng lên tương ứng 1,5; 1,9 và 2,0 so với người tình nguyện khỏe mạnh; tăng kéo dài PT lên tương ứng với tỷ lệ 1,3; 2,2 và 2,4 lần. Không có dữ liệu ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Do tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của rivaroxaban cao nên không có khả năng phân tách.

Không nên sử dụng rivaroxaban ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

Sử dụng thận trọng rivaroxaban ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút.

<u>Dữ liệu dược động học ở bệnh nhân</u>

Ở bệnh nhân dùng rivaroxaban dự phòng VTE 10 mg/lần/ngày, nồng độ trung bình nhân (khoảng dự đoán 90%) 2 – 4 giờ và khoảng 24 giờ sau khi uống (nồng độ tối đa và tối thiểu đại diện trong khoảng thời gian dùng liều) tương ứng là 101 (7 – 273) và 14 (4 – 51) mcg/l. Ở bệnh nhân dùng rivaroxaban điều trị DVT 20 mg/lần/ngày, giá trị này tương ứng là 215 (22 – 535) và 32 (6 – 239) mcg/l.

<u>Mối tương quan dược lực học/dược động học</u>

Mối tương quan dược lực học/dược động học giữa nồng độ rivaroxaban huyết tương và một số điểm cuối PD (ức chế yếu tố Xa, PT, aPTT, Heptest) được đánh giá sau khi dùng một khoảng liều rộng (5 – 30 mg x 2 lần/ngày). Mối quan hệ giữa nồng độ rivaroxaban và hoạt động của yếu tố Xa được mô tả tốt nhất bằng mô hình E_{max}. Đối với PT, mô hình tuyến tính thường mô tả dữ liệu tốt hơn. Tùy thuộc vào các thuốc thử PT khác nhau được sử dụng, độ dốc khác nhau đáng kể. Khi sử dụng neoplastin PT, PT ban đầu khoảng 13 giây và độ dốc khoảng 3 – 4 giây/(100 mcg/l). Các kết quả phân tích PK/PD ở pha II và III phù hợp với dữ liệu được thiết lập ở các đối tượng khỏe mạnh. Ở bệnh nhân, PT và yếu tố Xa ban đầu bị

ảnh hưởng bởi phẫu thuật, dẫn đến sự khác nhau về độ dốc PT – nồng độ giữa trạng thái ổn định và ngày sau phẫu thuật.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

RIVARELTA (Viên nén bao phim Rivaroxaban 10 mg): Hộp 03 vỉ x 10 viên.

RIVARELTA (Viên nén bao phim Rivaroxaban 15 mg): Hộp 03 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.