

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Xelostad 10



1. Tên thuốc

Xelostad 10

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất:

Rivaroxaban..... 10 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose 6 cps, sodium laurilsulfate, magnesium stearate, opadry pink 32K140018.

4. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.
Viên nén tròn, bao phim màu hồng, một mặt khắc số "10", một mặt trơn.

5. Chỉ định

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

6. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng

- Xelostad 10 được dùng bằng đường uống, uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.
- Đối với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên, Xelostad 10 có thể được nghiền ra trộn với nước, thức ăn mềm như nước táo ngay trước khi dùng và được dùng bằng đường uống.
- Viên Xelostad 10 được nghiền ra có thể uống qua ống thông dạ dày, sau khi xác định ống đặt chính xác vị trí dạ dày. Thuốc nghiền ra được hòa vào một lượng nhỏ nước cho vào ống thông, sau đó cho thêm một ít nước để tráng ống.

Liều dùng

- Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối.
 - + Liều khuyến cáo là 10 mg rivaroxaban, uống 1 lần/ ngày. Liều khởi đầu nên được dùng trong vòng 6 – 10 giờ sau phẫu thuật, với điều kiện tình trạng cầm máu đã được kiểm soát.
 - + Thời gian điều trị phụ thuộc vào nguy cơ của từng bệnh nhân đối với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch đã được xác định bởi các loại phẫu thuật chỉnh hình.
 - Đối với bệnh nhân sau tiến hành đại phẫu thuật khớp háng, nên được điều trị trong 5 tuần.
 - Đối với bệnh nhân sau tiến hành đại phẫu thuật khớp gối, nên được điều trị trong 2 tuần
 - + Nếu bệnh nhân quên 1 liều thuốc, phải uống liều Xelostad 10 ngay khi nhớ ra và ngày hôm sau phải tiếp tục uống thuốc một lần mỗi ngày như lúc trước.

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

- - + Liều khuyến cáo điều trị khởi đầu DVT hoặc PE cấp tính là 15 mg, 2 lần/ ngày trong 3 tuần đầu tiên, tiếp theo uống 20 mg x 1 lần/ngày để tiếp tục điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE.
Thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) cho bệnh nhân bị DVT/ PE bị tác động bởi các yếu tố nguy cơ lớn nhất thời (như đại phẫu hoặc chấn thương gần đây). Thời gian điều trị dài hơn đối với bệnh nhân bị DVT/ PE không bị tác động bởi các yếu tố nguy cơ lớn nhất thời hoặc bị DVT/ PE không có yếu tố khởi phát hoặc tiền sử bị DVT/ PE tái phát .
 - + Khi chỉ định phòng ngừa kéo dài tái phát DVT và PE (sau khi đã hoàn thành ít nhất 6 tháng điều trị DVT/PE), liều khuyến cáo là 10 mg x 1 lần/ngày. Ở bệnh nhân có nguy cơ cao tái phát DVT/ PE, như ở bệnh nhân có bệnh kèm theo phức tạp, hoặc bệnh nhân tiến triển tái phát DVT/ PE trên liều phòng ngừa kéo dài rivaroxaban 10 mg x 1 lần/ngày, xem xét dùng liều rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày. Thời gian điều trị và lựa chọn liều phụ thuộc vào từng bệnh nhân sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích điều trị so với nguy cơ gây chảy máu.
 - + Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE):
 - Thời gian điều trị ngày 1 – 21, chế độ liều: 15 mg x 2 lần/ngày, tổng liều điều trị hàng ngày: 30 mg.
 - Thời gian điều trị ngày 22 trở đi, chế độ liều: 20 mg x 1 lần/ngày, tổng liều điều trị hàng ngày: 20 mg.
 - + Phòng ngừa tái phát DVT và PE: Sau khi hoàn thành điều trị ít nhất 6 tháng, chế độ liều: 10 mg x 1 lần/ngày hoặc 20 mg x 1 lần/ngày, tổng liều điều trị hàng ngày: 10 mg hoặc 20 mg.
 - + Nếu bệnh nhân quên uống 1 liều 15 mg rivaroxaban trong chế độ liều 2 lần/ngày (ngày 1 – 21), bệnh nhân nên dùng rivaroxaban ngay để đảm bảo 30 mg/ngày. Trong trường hợp này, có thể uống 2 viên 15 mg cùng một lúc, và ngày hôm sau tiếp tục uống 15 mg đều đặn ngày 2 lần như thường lệ.
 - + Nếu bệnh nhân quên 1 liều thuốc trong chế độ liều 1 lần/ngày, phải uống liều rivaroxaban ngay khi nhớ ra và ngày hôm sau phải tiếp tục uống thuốc 1 lần/ngày như khuyến cáo. Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng 1 ngày để bù liều đã quên.
Khuyến cáo: Nên chọn viên thuốc có chứa 15 mg rivaroxaban để phù hợp cho sử dụng 1 lần.

Chuyển đổi từ các chất đối kháng vitamin K (VKA) sang Xelostad 10: Khi bệnh nhân chuyển đổi từ VKA sang Xelostad 10, các giá trị INR sẽ tăng giả tạo sau khi uống Xelostad 10. INR này không có giá trị để đo hoạt tính chống đông của Xelostad 10, vì vậy không nên sử dụng giá trị này.

Chuyển đổi từ Xelostad 10 sang các chất đối kháng vitamin K (VKA):

- - + Trong quá trình chuyển đổi từ Xelostad 10 sang VKA, có thể xảy ra tình trạng kháng đông không đầy đủ. Cần đảm bảo tình trạng kháng đông đầy đủ, liên tục trong quá trình chuyển đổi sang thuốc kháng đông thay thế. Cần lưu ý rằng Xelostad 10 có thể góp phần vào việc làm cho giá trị INR tăng lên.
 - + Đối với bệnh nhân chuyển đổi từ Xelostad 10 sang VKA, nên dùng đồng thời VKA cho tới khi INR $\geq 2,0$. Trong hai ngày đầu của thời gian chuyển đổi, nên sử dụng liều VKA tiêu chuẩn, tiếp đến là liều VKA dựa trên xét nghiệm INR. Trong trường hợp bệnh nhân dùng cả Xelostad 10 và VKA, không nên xét nghiệm INR trước 24 giờ sau liều trước đó hoặc trước khi dùng liều tiếp theo của Xelostad 10. Một khi Xelostad 10 bị gián đoạn, có thể tiến hành xét nghiệm INR với mức độ đáng tin cậy trong 24 giờ sau liều dùng cuối cùng.

Chuyển đổi từ các thuốc chống đông máu đường tiêm sang Xelostad 10: Đối với bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu đường tiêm, ngừng dùng thuốc chống đông và bắt đầu Xelostad 10 từ 0 – 2 giờ trước thời gian dùng tiếp theo của thuốc tiêm (ví dụ heparin có trọng lượng phân tử thấp) hoặc tại thời điểm ngừng của một loại thuốc tiêm sử dụng liên tục (ví dụ tiêm tĩnh mạch heparin không phân đoạn).

Chuyển đổi từ Xelostad 10 sang các thuốc chống đông máu đường tiêm: Tiêm thuốc chống đông máu liều đầu tiên vào thời điểm dùng liều Xelostad 10 tiếp theo.

Suy thận:

- - + Dữ liệu lâm sàng hạn chế trên những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 – 19 ml/phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban trong huyết tương tăng đáng kể. Vì vậy, khuyến cáo không sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút, nên thận trọng dùng Xelostad 10 cho những bệnh nhân này.
 - + Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 – 80 ml/phút) hoặc suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút).

Suy gan: Chống chỉ định Xelostad 10 ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu và nguy cơ chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng bao gồm cả những bệnh nhân xơ gan loại Child Pugh B và C.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Cân nặng: Không cần điều chỉnh liều theo cân nặng.

Giới tính: Không cần điều chỉnh liều theo giới tính.

- Trẻ em: Sự an toàn và hiệu quả của Xelostad 10 ở trẻ em từ 0 – 18 tuổi chưa được thiết lập. Chưa có dữ liệu. Do vậy, không nên dùng Xelostad 10 cho trẻ em dưới 18 tuổi.

7. Chống chỉ định

- Quá mẫn với các thành phần của thuốc.
- Chảy máu có ý nghĩa lâm sàng đáng kể.
- Có tổn thương hoặc có bệnh lý, nếu được xem là một nguy cơ chảy máu nghiêm trọng. Điều này có thể bao gồm đang hoặc gần đây bị loét đường tiêu hóa, xuất hiện khối u ác tính với nguy cơ chảy máu cao, gần đây có tổn thương não hoặc cột sống,

gan dày có phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt, xuất huyết nội sọ gần đây, biết hoặc nghi ngờ giãn tĩnh mạch thực quản, dạng động tĩnh mạch, phình động mạch chủ, các bất thường mạch máu lớn trong cột sống hoặc nội sọ.

Điều trị phối hợp với các thuốc chống đông máu khác như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, ...) các dẫn xuất heparin (fondaparinux, ...), thuốc chống đông máu dạng uống (warfarin, dabigatran etexalate, apixaban, ...) trừ các trường hợp đặc biệt trong liệu trình chuyển đổi thuốc chống đông hoặc khi UFH được sử dụng ở liều cần thiết để bệnh duy trì catheter động hoặc tĩnh mạch trung tâm mở.

Bệnh gan có kèm với bệnh đông máu và nguy cơ chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng bao gồm cả những bệnh nhân xơ gan loại Child Pugh B và C.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

2

Nguy cơ xuất huyết:

+ Giống như các thuốc chống đông khác, bệnh nhân đang dùng Xelostad 10 phải được theo dõi các dấu hiệu chảy máu. Thận trọng sử dụng cho các trường hợp có nguy cơ xuất huyết cao. Ngưng dùng Xelostad 10 khi có xuất huyết trầm trọng.

+ Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (như chảy máu cam, nướu răng, tiêu hóa, tiết niệu bao gồm xuất huyết âm đạo bất thường hoặc tăng xuất huyết kinh nguyệt) và thiếu máu xuất hiện nhiều hơn trong điều trị dài hạn bằng rivaroxaban so với điều trị bằng VKA.

+ Vài phân nhóm bệnh nhân có nguy cơ bị chảy máu cao. Sau khi điều trị khởi đầu ở những bệnh nhân này, cần theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của các biến chứng chảy máu và thiếu máu. Ở những bệnh nhân dùng Xelostad 10 để phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) sau phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối, đều đặn tiến hành kiểm tra thực thể bệnh nhân, quan sát kỹ dẫn lưu vết mổ, định kỳ định lượng hemoglobin.

+ Bất kỳ trường hợp giảm hemoglobin hoặc hạ huyết áp nào không giải thích được phải tìm ra vị trí chảy máu.

+ Mặc dù điều trị bằng rivaroxaban không yêu cầu theo dõi nồng độ thuốc trong máu thường xuyên, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo lường với xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa được chuẩn định có thể có ích trong những trường hợp ngoại lệ mà sự am hiểu về mức nồng độ rivaroxaban có thể giúp cho những quyết định về lâm sàng như quá liều và phẫu thuật cấp cứu.

Suy thận:

+ Nồng độ rivaroxaban trong huyết tương có thể tăng lên đáng kể ở bệnh nhân suy thận nặng có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút (trung bình gấp 1,6 lần), dẫn tới nguy cơ chảy máu. Dùng thận trọng Xelostad 10 cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút. Không sử dụng cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

+ Thận trọng khi sử dụng Xelostad 10 cho bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút) có sử dụng đồng thời các thuốc có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương.

Tương tác với các thuốc khác:

+ Không sử dụng Xelostad 10 cho các bệnh nhân đang sử dụng thuốc kháng nấm nhóm azole tác dụng toàn thân (như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) hoặc các thuốc ức chế HIV protease (như ritonavir). Các thuốc này ức chế mạnh cả CYP 3A4 và P-gp. Vì vậy có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương đến mức có liên quan lâm sàng (trung bình cao gấp khoảng 2,6 lần) có thể gây tăng nguy cơ chảy máu.

+ Thận trọng dùng cho bệnh nhân điều trị đồng thời với các thuốc tác động đến hồng cầu như các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), acetylsalicylic acid (ASA), các thuốc chống kết tập tiểu cầu, các thuốc tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs) và các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin - norepinephrine (SNRIs). Bệnh nhân có nguy cơ bị loét đường tiêu hóa, cần nhắc điều trị dự phòng phù hợp.

Nguy cơ chảy máu: Cũng giống như các thuốc chống huyết khối khác, rivaroxaban cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao như:

+ Rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải.

+ Tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được.

+ Bệnh loét đường tiêu hóa khác không có loét tiến triển có thể dẫn đến biến chứng chảy máu (như viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản).

+ Bệnh vồng mạc do mạch máu.

+ Chứng giãn phế quản hoặc tiền sử chảy máu phổi.

Bệnh nhân dùng van tim nhân tạo: Tính an toàn và hiệu quả của Xelostad 10 chưa được thiết lập. Do đó, không có dữ liệu cho thấy Xelostad 10 đem lại sự chống đông đầy đủ cho nhóm bệnh nhân này. Không dùng Xelostad 10 cho nhóm bệnh nhân này.

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

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

+ Khi tiến hành gây tê trực thần kinh não tủy (tủy sống/ ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống ở bệnh nhân có sử dụng thuốc chống huyết khối để dự phòng biến chứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sẽ có nguy cơ bị khối máu tụ ở ngoài màng cứng hoặc tủy sống dẫn đến chứng liệt kéo dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ biến chứng này thậm chí còn tăng lên khi đặt catheter ngoài màng cứng hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc có ảnh hưởng đến sự cầm máu. Nguy cơ cũng tăng lên khi bị chấn thương hoặc chọc dò lặp lại tủy sống/ ngoài màng cứng. Cần thường xuyên theo dõi ở bệnh nhân những dấu hiệu và triệu chứng suy giảm thần kinh (như tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng đại tràng hoặc bàng quang). Nếu phát hiện có suy giảm thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị kịp thời. Cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi can thiệp vào trực thần kinh não tủy ở bệnh nhân có dùng thuốc chống đông hoặc phải dùng thuốc chống đông để ngăn ngừa huyết khối.

+ Không được rút catheter ngoài màng cứng sớm hơn 18 giờ sau khi dùng liều rivaroxaban cuối cùng. Sau khi rút catheter, ít nhất 6 giờ sau đó mới dùng rivaroxaban liều tiếp theo. Nếu xảy ra tổn thương do chọc dò, cần trì hoãn việc sử dụng rivaroxaban tới 24 giờ.

Liều khuyến cáo trước và sau thủ thuật xâm lấn, can thiệp phẫu thuật khác ngoài thủ thuật thay thế khớp háng và khớp gối:

+ Nếu cần phải làm phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn, nên ngưng uống Xelostad 10 trước phẫu thuật ít nhất 24 giờ, nếu có thể hoặc dựa trên đánh giá lâm sàng của bác sĩ.

+ Nếu không thể trì hoãn phẫu thuật, cần đánh giá nguy cơ tăng chảy máu so với mức độ khẩn cấp của can thiệp.

+ Sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, cần tiếp tục dùng lại Xelostad 10 càng sớm càng tốt khi tình trạng lâm sàng cho phép và khi cầm máu được thiết lập theo quyết định của bác sĩ điều trị.

Người cao tuổi: Nguy cơ xuất huyết có thể tăng theo độ tuổi.

Phản ứng da: Các phản ứng nghiêm trọng về da liên quan đến việc dùng thuốc rivaroxaban đã được báo cáo như hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN). Bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra phản ứng da khi điều trị với thuốc sẽ xuất hiện trong những tuần đầu khi mới bắt đầu quá trình trị liệu. Nên ngưng dùng rivaroxaban nếu xuất hiện các phát ban trên da nghiêm trọng (lan rộng, sưng đỏ hoặc phỏng rộp) hay bất kỳ phản ứng quá mẫn nào kèm theo tổn thương niêm mạc.

Xelostad 10 có chứa tá dược lactose. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym lactase toàn phần hay kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu an toàn và hiệu quả của Xelostad 10 ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên sinh sản. Do nguy cơ chảy máu nội sinh và bằng chứng cho thấy rivaroxaban qua được rau thai nên có khả năng gây độc tính trên sinh sản. Chống chỉ định sử dụng Xelostad 10 cho phụ nữ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa có dữ liệu an toàn và hiệu quả trên phụ nữ cho con bú. Số liệu nghiên cứu ở động vật cho thấy rivaroxaban được tiết vào sữa mẹ. Vì vậy, chống chỉ định sử dụng Xelostad 10 sau khi cho con bú, cần phải quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng thuốc.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu nghiên cứu ảnh hưởng của rivaroxaban trên khả năng sinh sản ở người. Số liệu nghiên cứu trên chuột đực và cái cho thấy thuốc không ảnh hưởng trên khả năng sinh sản.

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

Xelostad 10 ít có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Ngất (tần suất: ít gặp) và chóng mặt (tần suất: thường gặp) đã được báo cáo. Bệnh nhân gặp những tác dụng không mong muốn này không nên lái xe và vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

- Thuốc ức chế CYP 3A4 và P-gp: Dùng đồng thời rivaroxaban với ketoconazole (400 mg x 1 lần/ngày) hoặc ritonavir (600 mg x 2 lần/ngày) làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 2,6/ 2,5 lần và C_{max} trung bình của rivaroxaban tăng lên 1,7/ 1,6 lần, đồng thời tác dụng dược lực cũng tăng lên đáng kể dẫn tới nguy cơ chảy máu cũng gia tăng. Vì vậy, khuyến cáo không sử dụng Xelostad 10 đồng thời với các thuốc kháng nấmazole như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc các thuốc ức chế HIV protease. Đây là những thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và P-gp.
- Thuốc chống đông máu: Khi dùng phối hợp enoxaparin (40 mg liều duy nhất) với rivaroxaban (10 mg liều duy nhất), đã nhận thấy có tác dụng cộng thêm trên hoạt tính kháng yếu tố Xa nhưng lại không có tác dụng phụ cộng thêm nào trên xét nghiệm đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng đến dược động học của rivaroxaban. Nguy cơ chảy máu sẽ tăng lên nếu điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông nào khác.
- NSAID/ thuốc ức chế kết tập tiểu cầu: Cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân được điều trị đồng thời với các NSAID (bao gồm acetylsalicylic acid) và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu vì đây là những thuốc điển hình làm tăng nguy cơ chảy máu.
- SSRIs/SNRIs: Giống với các thuốc chống đông khác, nguy cơ chảy máu tăng lên nếu điều trị đồng thời với SSRIs/SNRIs, do ảnh hưởng đã được báo cáo của các thuốc này trên tiểu cầu.
- Warfarin: Không có tương tác dược động học giữa warfarin với rivaroxaban.
- Thuốc cảm ứng CYP3A4: Dùng đồng thời rivaroxaban với thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh như rifampicin, làm giảm khoảng 50% AUC trung bình của rivaroxaban, đồng thời làm giảm tác dụng dược lực của thuốc. Sử dụng đồng thời rivaroxaban với các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (như phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hay St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) cũng có thể làm giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời với các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh trừ khi bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

Các phối hợp khác:

- + Rivaroxaban không ức chế cũng không cảm ứng bất kỳ đồng phân CYP chính nào như CYP3A4.
- + Không có tương tác nào liên quan đến lâm sàng với thực phẩm.

Tương kỵ của thuốc

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

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000), chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn).

Hệ máu và bạch huyết

Thường gặp: Thiếu máu (bao gồm các thông số xét nghiệm tương ứng).

Ít gặp: Tăng tiểu cầu (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu).

Hệ miễn dịch

Ít gặp: Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng.

Hệ thần kinh

Thường gặp: Chóng mặt, đau đầu.

Ít gặp: Xuất huyết não và nội sọ, ngất.

Mắt

Thường gặp: Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc).

Tim

Ít gặp: Nhịp tim nhanh.

Mạch máu

Ít gặp: Hạ huyết áp, tụt máu.

Hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thường gặp: Chảy máu cam, ho ra máu.

Tiêu hóa

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

Ít gặp: Khô miệng.

Gan - mật

Ít gặp: Suy gan.

Hiếm gặp: Vàng da.

Da và mô dưới da

Thường gặp: Ngứa (bao gồm cả trường hợp ngứa toàn thân ít gặp).

Ít gặp: Chứng mày đay.

Cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: Đau ở chi.

Ít gặp: Tụt máu khớp.

Hiếm gặp: Xuất huyết cơ.

Chưa rõ tần suất: Hội chứng chèn ép khoang dẫn đến chảy máu.

Thận và tiết niệu

Thường gặp: Xuất huyết đường tiết niệu sinh dục (bao gồm tiểu ra máu và rong kinh), suy thận (bao gồm tăng creatinin máu, tăng urê máu).

Chưa rõ tần suất: Suy thận/ suy thận cấp do chảy máu gây giảm tưới máu thận.

Toàn thân và vị trí dùng thuốc

Thường gặp: Sốt, phù ngoại vi, giảm sức lực và năng lượng (bao gồm mệt mỏi và suy nhược).

Ít gặp: Cảm thấy không khỏe (bao gồm mệt mỏi).

Hiếm gặp: Phù cục bộ.

Các nghiên cứu liên quan

Thường gặp: Tăng transaminase.

Ít gặp: Tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng LDH, tăng lipase, tăng amylase, tăng GGT.

Hiếm gặp: Tăng nồng độ bilirubin liên hợp (cùng hoặc không cùng với tăng ALT).

Tổn thương, ngộ độc và các biến chứng sau thủ thuật

Thường gặp: Xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật, và xuất huyết vết thương), đẹn dập, bài tiết dịch từ vết mổ.

Hiếm gặp: Giã phình mạch.

13. Quá liều và cách xử trí

Một số ít trường hợp quá liều lên đến 600 mg đã được báo cáo không có biến chứng chảy máu hoặc phản ứng bất lợi khác. Do sự hấp thu bị hạn chế, nên hiệu quả ở mức tối đa mà không tăng thêm mức tiếp xúc trung bình trong huyết tương có thể xảy ra ở liều trên liều điều trị ≥ 50 mg.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban.

Việc sử dụng than hoạt tính làm giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban có thể được xem xét. Do rivaroxaban gắn với protein huyết tương cao nên có thể không thẩm tách được.

Xử trí chảy máu

Nếu biến chứng chảy máu xảy ra ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, thì cần trì hoãn việc uống liều tiếp theo hoặc ngưng điều trị nếu thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 – 13 giờ. Xử trí cho từng cá nhân tùy theo mức độ nghiêm trọng và vị trí xuất huyết. Điều trị triệu chứng thích hợp có thể được sử dụng khi cần thiết, cụ thể như nén ép cơ học (đối với trường hợp chảy máu cam nặng), cầm máu trong phẫu thuật với các thủ thuật kiểm soát chảy máu, truyền dịch và hỗ trợ về huyết động học, các sản phẩm máu (hồng cầu lắng hoặc huyết tương tươi đông lạnh, tùy thuộc vào tình trạng thiếu máu hoặc bệnh đông máu đi kèm) hoặc tiểu cầu.

Nếu chảy máu không thể kiểm soát được bằng các biện pháp trên, nên xem xét dùng một chất đặc hiệu thay đổi tiền đông máu, như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin cô đặc được hoạt hóa (APCC), hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện nay kinh nghiệm lâm sàng còn rất hạn chế với việc sử dụng các sản phẩm này trên người đang dùng rivaroxaban. Khuyến cáo cũng dựa trên dữ liệu phi lâm sàng còn hạn chế. Xem xét dùng lại yếu tố VIIa tái tổ hợp và chuẩn liều tùy thuộc vào việc cải thiện tình trạng chảy máu. Tùy thuộc vào tình trạng của mỗi bệnh nhân, nên tham khảo ý kiến của các bác sĩ chuyên khoa về đông máu trong trường hợp bệnh nhân bị chảy máu nặng.

Protamine sulfate và vitamin K sẽ không ảnh hưởng đến hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban. Kinh nghiệm còn hạn chế với tranexamic acid và không có kinh nghiệm với aminocaproic acid và aprotinin ở người dùng rivaroxaban. Không có lý do khoa học cho lợi ích cũng như kinh nghiệm với việc dùng desmopressin cầm máu toàn thân trên những người dùng rivaroxaban.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Chất ức chế trực tiếp yếu tố Xa

Mã ATC: B01AF01

Cơ chế tác dụng:

Rivaroxaban là một chất ức chế chọn lọc cao và trực tiếp yếu tố Xa với sinh khả dụng qua đường uống. Sự ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn con đường nội sinh và ngoại sinh của dòng thác đông máu, ức chế sự hình thành thrombin và phát triển huyết khối. Rivaroxaban không ức chế thrombin (yếu tố II) và không có tác dụng đối với tiểu cầu.

Tác dụng dược lực:

Sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa phụ thuộc liều đã được quan sát thấy trên người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng lệ thuộc theo liều rivaroxaban sử dụng có tương quan chặt chẽ với các nồng độ thuốc trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu dùng Neoplastin để thử. Các thuốc thử khác có thể cho kết quả khác nhau. Kết quả cho PT được tính theo giây, vì chỉ số INR chỉ được định chuẩn và có giá trị đối với coumarin và không thể sử dụng cho bất cứ thuốc chống đông khác. Ở những bệnh nhân trải qua đại phẫu chỉnh hình, bách phân vị 5/95 của PT (Neoplastin) 2 – 4 giờ sau khi uống thuốc (tức là ở thời điểm thuốc đạt tác dụng tối đa) trong giới hạn từ 13 – 25 giây (giá trị trước phẫu thuật là 12 – 15 giây).

Thời gian hoạt hóa một phần thromboplastin (aPTT) và HepTest cũng bị kéo dài phụ thuộc vào liều dùng; tuy nhiên không khuyến cáo sử dụng các chỉ số này để đánh giá tác dụng dược lực của rivaroxaban.

Trong lâm sàng, không cần thiết phải theo dõi các thông số đông máu trong quá trình điều trị với rivaroxaban. Tuy nhiên, khi có chỉ định trên lâm sàng có thể đo nồng độ rivaroxaban bằng thử nghiệm đo nồng độ kháng yếu tố Xa.

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu: Rivaroxaban được hấp thu nhanh với nồng độ tối đa (C_{max}) khoảng 2 – 4 giờ sau khi uống thuốc.

Sự hấp thu theo đường uống của rivaroxaban gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống cao (80 – 90%) đối với liều thuốc viên 2,5 mg và 10 mg, bất kể điều kiện đói hay no.

Dùng đồng thời với thức ăn không làm ảnh hưởng tới AUC hay C_{max} của rivaroxaban ở liều 2,5 mg và 10 mg. Rivaroxaban có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Dược động học của rivaroxaban có khoảng tuyến tính lên đến 15 mg x 1 lần/ngày. Khi dùng liều cao hơn, khả năng hấp thu không tăng, sinh khả dụng và tỷ lệ hấp thu giảm khi dùng liều tăng lên. Điều này thể hiện rõ hơn ở trạng thái đói so với trạng thái no. Tính biến thiên dược động học của rivaroxaban ở mức vừa phải với tính biến thiên giữa các cá thể (CV%) giới hạn từ 30 – 40%, ngoài ngày phẫu thuật, và ngày tiếp theo khi sự thay đổi về mức tiếp xúc cao (70%).

Hấp thu rivaroxaban phụ thuộc vào vị trí phóng thích của thuốc trong đường tiêu hóa. Đã có báo cáo giảm 29% AUC và 56% C_{max} được so sánh đối với thuốc viên khi rivaroxaban nghiền nhỏ được phóng thích trong đoạn gần ruột non. Mức tiếp xúc giảm thêm nếu thuốc được phóng thích ở đoạn xa ruột non hoặc trong đại tràng lên. Do đó, tránh dùng rivaroxaban xa dạ dày vì điều này có thể làm giảm hấp thu và phơi nhiễm thuốc.

Sinh khả dụng (AUC và C_{max}) tương tự đối với viên rivaroxaban 20 mg nghiền ra và trộn với nước sốt táo hoặc dịch treo trong nước và dùng qua ống thông dạ dày tiếp theo sau đó là bữa ăn lỏng so với uống toàn bộ viên thuốc. Do đặc tính dược động học tỉ lệ với liều có thể dự đoán được của rivaroxaban, nên các kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho liều rivaroxaban thấp hơn.

Phân bố: Thuốc gắn kết cao với protein huyết tương ở người, khoảng 92 – 95%, chủ yếu với thành phần albumin. Thể tích phân bố ở mức vừa phải với giá trị V_{ss} khoảng 50 L.

Chuyển hóa và thải trừ: Khoảng 2/3 liều rivaroxaban uống vào bị thoái biến theo chuyển hóa, sau đó một nửa sẽ được thải trừ qua thận và phần còn lại qua phân. 1/3 liều dùng còn lại được thải trừ trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu, chủ yếu qua bài tiết chủ động ở thận.

Rivaroxaban được chuyển hóa nhờ CYP3A4, CYP2J2 và cơ chế độc lập với CYP. Sự thoái biến do oxyd hóa nhóm morpholinone và thủy phân các liên kết amide là các vị trí sinh chuyển hóa chính. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, rivaroxaban là cơ chất của protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và Bcrp (protein kháng ung thư vú).

Rivaroxaban dạng không chuyển hóa là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người với sự có mặt của các chất chuyển hóa không quan trọng hoặc có hoạt tính trong tuần hoàn. Với độ thanh thải toàn phần khoảng 10 L/giờ, có thể xếp rivaroxaban vào nhóm thuốc thanh thải chậm. Sự thải trừ của rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải từ 5 – 9 giờ ở người trẻ tuổi và từ 11 – 13 giờ ở người cao tuổi.

Dân số đặc biệt

Giới tính

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

Người cao tuổi

Nồng độ thuốc trong huyết tương bệnh nhân cao tuổi cao hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi với các giá trị AUC trung bình cao hơn khoảng 1,5 lần, chủ yếu do giảm (rõ ràng) độ thanh thải toàn phần và độ thanh thải qua thận.

Cân nặng

Bệnh nhân có trọng lượng cơ thể khác nhau (< 50 kg hoặc > 120 kg) chỉ có ảnh hưởng rất ít đến nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (< 25%). Không cần điều chỉnh liều.

Sự khác biệt về dân tộc

Không có sự khác biệt về lâm sàng giữa các bệnh nhân da trắng, Mỹ gốc phi, Mỹ gốc Tây Ban Nha, Nhật Bản hay Trung Quốc đã được đánh giá trên dược động học và dược lực học của rivaroxaban.

Suy gan

Bệnh nhân xơ gan bị suy gan nhẹ (phân loại Child Pugh A) chỉ bị thay đổi rất ít về dược động học của rivaroxaban so với nhóm chứng khỏe mạnh (AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,2 lần). Ở bệnh nhân xơ gan bị suy gan vừa (phân loại Child Pugh B), AUC trung bình tăng lên đáng kể, gấp 2,3 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh. AUC của phần thuốc tự do tăng lên 2,6 lần. Sự thải trừ rivaroxaban qua thận cũng giảm, giống như trên bệnh nhân suy thận trung bình. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan nặng.

Ở bệnh nhân bị suy gan vừa, sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa tăng lên với hệ số 2,6 khi so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh, sự kéo dài thời gian PT cũng tăng lên tương tự với hệ số 2,1. Bệnh nhân suy gan vừa nhạy cảm hơn với rivaroxaban, dẫn tới đồ thị biểu diễn mối quan hệ dược động học/ dược lực học giữa nồng độ thuốc và PT dốc đứng hơn. Xelostad 10 chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu dẫn tới nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng, bao gồm bệnh nhân xơ gan có phân loại Child Pugh B và C.

Suy thận

Sự tăng nồng độ rivaroxaban tương quan với sự suy giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua độ thanh thải creatinine. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 50 – 80 ml/phút), suy thận vừa (độ thanh thải creatinine 30 – 49 ml/phút), suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút), AUC của rivaroxaban tăng lên tương ứng 1,4; 1,5 và 1,6 lần.

Sự tăng tác dụng dược động học tương ứng rõ ràng hơn. Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng, hoạt tính ức chế yếu tố Xa nói chung tăng lên với hệ số tương ứng là 1,5; 1,9 và 2,0 khi so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh; kéo dài PT cũng tăng tương tự với hệ số tương ứng là 1,3; 2,2 và 2,4. Không có dữ liệu ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

Do rivaroxaban gắn với protein huyết tương cao nên không thẩm tách được.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút. Sử dụng thận trọng Xelostad 10 trên bệnh nhân suy thận nặng có độ thanh thải creatinin 15 – 29 ml/phút.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định cho trẻ em và thanh thiếu niên đến 18 tuổi.

16. Quy cách đóng gói

Ví 10 viên. Hộp 1 ví.

Ví 10 viên. Hộp 3 ví.

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

17.1. Điều kiện bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1

Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,

P. An Phú, Tx. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam

ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

STELLA