

RX THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

XVLIQNV1 LANGITAX

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC Viên nén bao phim LANGITAX

THÀNH PHẦN: Công thức cho 1 viên nén bao phim:

Viên nén bao phim LANGITAX chứa hoạt chất là Rivaroxaban với hàm lượng như sau:

LANGITAX 10	chứa	Rivaroxaban 10 mg
LANGITAX 15	chứa	Rivaroxaban 15 mg
LANGITAX 20	chứa	Rivaroxaban 20 mg

Tá dược: thành phần tá dược vừa đủ cho 1 viên nén bao phim LANGITAX bao gồm: lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, natri croscarmellose, natri lauryl sulfat, hydroxypropyl methyl cellulose 606, magnesi stearat, polyethylen glycol 6000, talc, titan dioxid. Riêng viên LANGITAX 15 và LANGITAX 20 có thêm tá dược màu đỏ oxid sắt.

DUYỆC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng:

Rivaroxaban là một chất ức chế chọn lọc yếu tố Xa mà không cần 1 đồng yếu tố (chẳng hạn như Anti-thrombin III). Rivaroxaban ức chế hoạt động của prothrombinase và yếu tố Xa tự do. Rivaroxaban không có tác dụng trực tiếp lên sự kết tập tiểu cầu, nhưng ức chế gián tiếp sự kết tập tiểu cầu gây ra bởi thrombin bằng con đường ức chế tạo thrombin.

Tác dụng dược lực:

Sự ức chế hoạt tính yếu tố Xa phụ thuộc liều của rivaroxaban đã được quan sát thấy trên người. Thời gian Prothrombin (PT) bị ảnh hưởng theo liều rivaroxaban sử dụng có tương quan chặt chẽ với nồng độ huyết tương nếu dùng Neoplastin để thử. 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. Hoạt tính đối kháng yếu tố Xa cũng bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban.

Không cần thiết phải theo dõi các tham số đông máu trong quá trình điều trị với rivaroxaban.

DUYỆC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

- Sinh khả dụng của rivaroxaban phụ thuộc vào liều dùng. Ở liều 10 mg, sinh khả dụng đường uống khoảng 80-100% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Ở liều 20 mg với bữa ăn không chất béo, sinh khả dụng khoảng 66%. Sự gắn kết với thức ăn làm tăng sinh khả dụng của liều 20 mg (AUC trung bình tăng khoảng 39% và C_{max} tăng khoảng 76% khi dùng chung với thức ăn).

Nồng độ tối đa của rivaroxaban (C_{max}) đạt được sau 2-4 giờ dùng thuốc. Dược động học của rivaroxaban không bị ảnh

hưởng bởi các thuốc là

Phân bố:

Thuốc gắn kết cao vào protein (92% tới 95%), chủ yếu ở trạng thái ổn định

Chuyển hóa:

Khoảng 51% liều [14C] dưới dạng chất chuyển hóa (30%) và phân (21%). Sự oxy hóa xúc tác bởi các con đường chính

Thải trừ:

- Khoảng 2/3 liều rivaroxaban chuyển hóa không bị tái hấp thu, còn lại được thải trừ không đổi trong nước tiểu.
- Rivaroxaban là chất nền của glycoprotein (P-gp) và sự vận chuyển của nó bị ảnh hưởng bởi các chất ức chế và chất vận chuyển. Ảnh lực của rivaroxaban trên vận chuyển của các chất khác chưa được biết rõ.
- Với độ thanh thải của rivaroxaban vào nước tiểu, độ thanh thải của rivaroxaban bán hủy của rivaroxaban khỏe mạnh và từ 11-

Đối tượng đặc biệt:

Độ thanh thải của rivaroxaban giảm ở bệnh nhân suy thận (nhiều mức độ) và suy giảm chức năng làm tăng nồng độ của rivaroxaban.

CHỈ ĐỊNH

- Giảm nguy cơ đột quỵ và tử vong do bệnh mạch máu
- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu
- Điều trị tắc mạch phổi
- Giảm nguy cơ tái phát huyết khối phổi sau 6 tháng điều trị
- Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật đầu gối

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang điều trị với thuốc trên lâm sàng.
- Bệnh nhân suy thận nặng.
- Bệnh nhân suy giảm chức năng gan nào liên quan đến điều trị.
- Phụ nữ có thai.

LIỀU LƯỢNG VÀ

Liều dùng:

Chỉ định
Giảm nguy cơ đột quỵ và tử vong do bệnh mạch máu toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi

hương bởi các thuốc làm thay đổi pH dạ dày.

Phân bố:

Thuốc gắn kết cao với protein huyết tương người (khoảng 92% tới 95%), chủ yếu với thành phần albumin. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trên người khỏe mạnh khoảng 50L.

Chuyển hóa:

Khoảng 51% liều [¹⁴C]-rivaroxaban uống vào được thu hồi dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính trong nước tiểu (30%) và phân (21%), phần còn lại dưới dạng không thay đổi. Sự oxy hóa xúc tác bởi CYP3A4/5 và CYP2J2 và sự thủy phân là các con đường chính của quá trình sinh chuyển hóa.

Thải trừ:

- Khoảng 2/3 liều rivaroxaban được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính qua phân và nước tiểu. 1/3 liều còn lại được thải trừ trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu, chủ yếu qua bài tiết tích cực ở thận.
- Rivaroxaban là chất nền của protein vận chuyển P-glycoprotein (P-gp) và protein đối kháng ung thư vú (BCRP). Ai lực của rivaroxaban với các protein vận chuyển chưa được biết rõ.
- Với độ thanh thải cơ thể khoảng 10 lít/giờ, có thể xếp rivaroxaban vào nhóm các thuốc thanh thải chậm. Thời gian bán hủy của rivaroxaban khoảng từ 5-9 giờ ở người trẻ tuổi khỏe mạnh và từ 11-13 giờ ở người cao tuổi.

Đối tượng đặc biệt:

Độ thanh thải của rivaroxaban giảm ở những bệnh nhân suy thận (nhiều mức độ) và bệnh nhân suy gan trung bình, do đó làm tăng nồng độ của thuốc trong huyết tương.

CHỈ ĐỊNH

- Giảm nguy cơ đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim.
- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu.
- Điều trị tắc mạch phổi.
- Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi sau 6 tháng điều trị.
- Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu ở các bệnh nhân tiến hành phẫu thuật đầu gối hoặc thay khớp háng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân quá mẫn với rivaroxaban hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang chảy máu bệnh lý hoặc có nguy cơ chảy máu trên lâm sàng.
- Bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.
- Bệnh nhân suy gan vừa, suy gan nặng hoặc có bất kỳ bệnh gan nào liên quan đến rối loạn đông máu.
- Phụ nữ có thai.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Chỉ định	Liều dùng
Giảm nguy cơ đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim	Creatinin Clearance (CrCl) > 50 ml/phút: ngày 1 lần, mỗi lần 20 mg (1 viên LANGITAX 20) lúc ăn tối
	CrCl 15-50 ml/phút: ngày 1 lần, mỗi lần 15 mg (1 viên LANGITAX 15) lúc ăn tối
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi	Ngày 2 lần, mỗi lần 15 mg (1 viên LANGITAX 15) cùng với thức ăn trong 21 ngày, sau đó dùng ngày 1 lần, mỗi lần 20 mg (1 viên LANGITAX 20) cùng với thức ăn để điều trị duy trì

Giảm nguy cơ
tĩnh mạch s
Dự phòng b
ở các bệnh
thuật đầu g

Cách dùng
Không đ
Viên LA
thức ăn
không.

* Chu
war
bất
dư
* Chu
riva
ch
th
đ
c
v
tr

TH
* N
T

*

Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi	Ngày 1 lần, mỗi lần 20 mg (1 viên LANGITAX 20) cùng với thức ăn
Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu ở các bệnh nhân tiến hành phẫu thuật đầu gối hoặc thay khớp háng	Thay khớp háng: ngày 1 lần, mỗi lần 10 mg (1 viên LANGITAX 10) trong 35 ngày
	Thay khớp gối: ngày 1 lần, mỗi lần 10 mg (1 viên LANGITAX 10) trong 12 ngày

Cách dùng:

Không được nhai, bẻ, nghiền viên thuốc.

Viên LANGITAX 15 và LANGITAX 20 nên được dùng cùng với thức ăn. LANGITAX 10 có thể dùng cùng với thức ăn hoặc không.

- * Chuyển từ warfarin sang rivaroxaban: bệnh nhân đang dùng warfarin khi chuyển sang rivaroxaban phải ngưng warfarin và bắt đầu rivaroxaban ngay sau khi chỉ số xét nghiệm INR là dưới 3,0 để tránh thời kỳ kháng đông không đầy đủ.
- * Chuyển từ thuốc chống đông máu khác warfarin sang rivaroxaban: đối với bệnh nhân hiện đang dùng một thuốc chống đông máu khác warfarin (heparin trọng lượng phân tử thấp hoặc thuốc chống đông đường uống không warfarin), bắt đầu rivaroxaban 0-2 giờ trước liều buổi tối theo lịch tiếp theo của thuốc và bỏ liều của các thuốc chống đông máu khác. Đối với heparin không phân đoạn tiêm truyền liên tục, dừng truyền và bắt đầu ngay rivaroxaban.

THẬN TRỌNG

* Nguy cơ huyết khối:

Ngưng sử dụng sớm thuốc chống đông đường uống, bao gồm rivaroxaban, làm tăng nguy cơ huyết khối. Tăng tỷ lệ đột quy đã được quan sát trong quá trình chuyển đổi từ rivaroxaban sang warfarin trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân rung nhĩ. Nếu ngưng sử dụng rivaroxaban vì một lý do nào khác ngoài chảy máu hoặc hoàn thành liệu trình điều trị, cần xem xét sử dụng một thuốc chống đông khác.

* Nguy cơ chảy máu:

- Như với các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng rivaroxaban cần được quan sát cẩn thận các dấu hiệu chảy máu. Sử dụng thuốc hết sức thận trọng ở các bệnh nhân có tăng nguy cơ chảy máu như:

- + Rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải
- + Tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được
- + Bệnh đường tiêu hóa mà không có vết loét đang hoạt động có tiềm năng gây chảy máu (như bệnh viêm đường ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày hay trào ngược dạ dày - thực quản)
- + Bệnh lý vồng mạch máu
- + Giãn phế quản hay có tiền sử xuất huyết phổi

- Những bệnh nhân này phải được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của chảy máu và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị. Bất kỳ sự tụt giảm hemoglobin hay huyết áp không giải thích được cần phải tìm ra vị trí chảy máu.

* Bệnh nhân suy thận:

- Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), nồng độ rivaroxaban có thể tăng lên đáng kể và dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Không sử dụng rivaroxaban cho bệnh nhân có CrCl < 15 ml/phút. Quan sát chặt chẽ và đánh giá kịp thời bất cứ dấu hiệu hoặc triệu chứng mất máu ở

những bệnh nhân có CrCl 15-29 ml/phút khi dùng rivaroxaban. Ngưng sử dụng rivaroxaban ở những bệnh nhân bị suy thận cấp.

- Sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân bị suy thận vừa (CrCl 30-49 ml/phút) có sử dụng đồng thời các thuốc có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban.

* Bệnh nhân có van tim giả:

An toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu trên các bệnh nhân có van tim giả. Điều trị bằng rivaroxaban không được khuyến cáo trên nhóm bệnh nhân này.

* Bệnh nhân thuyên tắc phổi có động lực máu không ổn định hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hoặc mở phổi:

Rivaroxaban không được khuyến cáo thay thế cho heparin không phân đoạn ở những bệnh nhân thuyên tắc phổi có động lực máu không ổn định hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hoặc mở phổi vì an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được thiết lập ở nhóm bệnh nhân này.

* Gây tê tủy sống (ngoài màng cứng/ tủy sống):

- Khi tiến hành gây tê tủy sống (ngoài màng cứng/ tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống ở bệnh nhân có sử dụng thuốc chống huyết khối để dự phòng biến chứng huyết khối tắc tĩnh mạch sẽ có nguy cơ bị khối máu tụ ở tủy sống hoặc ngoài màng cứng dẫn tới chứng liệt kéo dài. Nguy cơ của các 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 tới sự cầm máu. Nguy cơ cũng tăng lên khi bị chấn thương hoặc chọc dò tủy sống/ ngoài màng cứng lặp lại.

- Cần thường xuyên theo dõi những dấu hiệu và triệu chứng suy giảm thần kinh (ví dụ: tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng bàng quang và đại tràng). Nếu phát hiện có suy giảm thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị kịp thời ngay cho bệnh nhân.

- Bác sĩ cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi gây tê tủy sống 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 kể từ lần cuối cùng dùng rivaroxaban. Không sử dụng rivaroxaban sớm hơn 6 giờ sau khi rút catheter. Nếu xảy ra tổn thương do chọc, cần trì hoãn việc sử dụng rivaroxaban tới 24 giờ sau.

* Người cao tuổi:

Sử dụng thận trọng rivaroxaban ở bệnh nhân cao tuổi vì có thể tăng nguy cơ chảy máu.

* Tá dược:

Viên nén bao phim LANGITAX có chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

THỜI KỲ MANG THAI

Chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban trên phụ nữ có thai. Các dữ liệu trên động vật cho thấy rivaroxaban qua được hàng rào nhau thai. Vì vậy chống chỉ định dùng rivaroxaban trong suốt thai kỳ.

THỜI KỲ CHO CON BÚ

Chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban trên phụ nữ cho con bú. Các dữ liệu trên động vật cho thấy rivaroxaban bài tiết vào sữa mẹ. Vì vậy chỉ sử dụng rivaroxaban khi ngừng cho con bú.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của rivaroxaban là chảy máu. Ngoài ra, các phản ứng phụ sau đây đã được báo cáo với tỉ lệ $\geq 1\%$ trên một nhóm người tự nguyện sử dụng rivaroxaban (chưa rõ mối quan hệ nhân quả với thuốc).

- Rối loạn chung: mệt mỏi.
- Rối loạn đường tiêu hóa: đau bụng trên, rối loạn tiêu hóa, đau răng, xuất huyết sau phúc mạc.
- Nhiễm trùng và ký sinh trùng: viêm xoang, nhiễm trùng đường tiết niệu.
- Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết: đau lưng, viêm xương khớp, đau đầu chi, cơ cơ.
- Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: đau hầu họng.
- Chấn thương, ngộ độc và biến chứng sau thủ thuật: vết thương tiết dịch.
- Rối loạn hệ thần kinh: ngất, xuất huyết não, tụ máu ngoài màng cứng, liệt nửa người.
- Rối loạn da và mô dưới da: ngứa, mào đay, hội chứng Stevens-Johnson.
- Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.
- Rối loạn gan mật: vàng da, ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan).
- Rối loạn hệ miễn dịch: quá mẫn, sốc phản vệ, phù mạch.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc cảm ứng/ ức chế Cytochrom P450 3A4 và hệ thống vận chuyển thuốc:

- Các loại thuốc cảm ứng P-gp và CYP3A4 (như Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, St. John's Wort) làm giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của thuốc.
- Các loại thuốc ức chế P-gp và CYP3A4 (như Ketoconazol, Itraconazol, Lopinavir/ Ritonavir, Indinavir, Clarithromycin, Erythromycin) làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương, có thể gây tăng nguy cơ chảy máu trên lâm sàng.

Thuốc chống đông:

- Trong một nghiên cứu tương tác thuốc, liều duy nhất của enoxaparin (40 mg tiêm dưới da) và rivaroxaban (10 mg) được dùng đồng thời dẫn đến tăng hiệu ứng đối kháng yếu tố Xa. Enoxaparin không ảnh hưởng đến dược động học của rivaroxaban.
- Trong một nghiên cứu khác, liều duy nhất của warfarin (15 mg) và rivaroxaban (5 mg) dẫn đến tăng hiệu ứng ức chế yếu tố Xa và PT. Warfarin không ảnh hưởng đến dược động học của rivaroxaban.

Thuốc kháng viêm NSAID/ Aspirin:

Sử dụng đồng thời aspirin (hầu như chỉ ở liều 100 mg hoặc ít hơn) trong giai đoạn mù đôi được xác định là một yếu tố nguy cơ độc lập gây chảy máu nặng. Các thuốc kháng viêm NSAID được biết là làm tăng chảy máu, và nguy cơ chảy máu có thể tăng khi NSAID được sử dụng đồng thời với rivaroxaban. Trong một nghiên cứu tương tác thuốc với liều duy nhất cho thấy không có tương tác dược động hoặc dược lực khi dùng đồng thời naproxen hoặc aspirin (acid acetylsalicylic) với

rivaroxaban.

Clopidogrel:

- Dùng đồng thời Clopidogrel với rivaroxaban có thể làm tăng thời gian chảy máu lên đến 2 lần so với dùng đơn lẻ từng thuốc. Không có sự thay đổi về dược động học của mỗi thuốc.

TÁC DỤNG ĐỐI VỚI KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Ngất và chóng mặt đã được báo cáo và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và điều khiển máy móc. Bệnh nhân gặp những tác dụng ngoại ý này không nên lái xe hoặc điều khiển máy móc.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Quá liều rivaroxaban có thể dẫn đến xuất huyết. Ngừng rivaroxaban và dùng các biện pháp điều trị thích hợp nếu biến chứng chảy máu liên quan với quá liều xảy ra. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho rivaroxaban. Nồng độ rivaroxaban trong máu không tăng thêm khi dùng liều > 50 mg do hạn chế về hấp thu. Việc sử dụng than hoạt tính để làm giảm hấp thu có thể được xem xét trong trường hợp quá liều rivaroxaban. Do sự gắn kết mạnh của rivaroxaban với protein huyết tương, việc thẩm tách không được khuyến cáo. Sử dụng các sản phẩm huyết tương có thể đảo ngược thông số chống đông *in vitro*.

TRÌNH BÀY: Hộp 2 vỉ x 7 viên

TIÊU CHUẨN: TCCS

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

BẢO QUẢN: Nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

Không dùng thuốc quá hạn hoặc kém phẩm chất

Cơ sở sản xuất:

**CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM
PHONG PHÚ – NHÀ MÁY SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM
USARICHPHARM**

Lô 12, đường số 8, KCN Tân Tạo, phường Tân Tạo A, quận
Bình Tân, TP. HCM

Cơ sở đăng ký:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM MEDBOLIDE

Phòng 09, lầu 10, tòa nhà The EverRich 1, số 968, đường 3/2,
phường 15, quận 11, TP. HCM