

Rx **RIVAXORED®** (Rivaroxaban)
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén bao phim chứa: Rivaroxaban 10 mg / 15 mg / 20 mg

Thành phần tá dược: Cellulose Microcrystalline, Lactose Monohydrate, Croscarmellose Sodium, Hypromellose, Sodium Lauryl Sulfate, Purified Water, Magnesium Stearate, Opadry hồng / Opadry nâu/ Opadry đỏ.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Viên nén Rivaroxaban 10 mg : Viên nén bao phim màu hồng nhạt, tròn, hai mặt lồi, có khắc '10' ở một mặt và mặt bên kia để trơn.

Viên nén Rivaroxaban 15 mg : Viên nén bao phim màu đỏ, tròn, hai mặt lồi, có khắc '15' ở một mặt và mặt bên kia để trơn.

Viên nén Rivaroxaban 20 mg : Viên nén bao phim màu đỏ tối, tròn, hai mặt lồi, có khắc '20' ở một mặt và mặt bên kia để trơn.

CHỈ ĐỊNH

Rivaroxaban 10mg được chỉ định để phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối.

Rivaroxaban 15 và 20 mg được chỉ định để phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân người lớn bị rung nhĩ không do bệnh van tim với một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ hơn, như suy tim sung huyết, tăng huyết áp, tuổi ≥ 75 tuổi, đái tháo đường, đột quỵ hoặc cơn thiếu máu thoáng qua.

Rivaroxaban 15 và 20 mg được chỉ định trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và tắc mạch phổi (PE), và phòng ngừa tái phát DVT và PE ở người lớn.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn

Liều khuyến cáo là 10 mg rivaroxaban uống mỗi ngày một lần. Liều khởi đầu nên được dùng trong vòng 6-10 giờ sau phẫu thuật, với điều kiện tình trạng cầm máu đã được thiết lập.

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

Đối với bệnh nhân trải qua đại phẫu khớp háng, thời gian điều trị khuyến cáo là 5 tuần.

Đối với các bệnh nhân trải qua đại phẫu khớp gối, thời gian điều trị khuyến cáo là 2 tuần.

Nếu quên một liều, bệnh nhân nên uống rivaroxaban ngay khi nhớ ra và sau đó tiếp tục uống mỗi ngày một lần vào ngày hôm sau như trước đây.

Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch hệ thống

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

Điều trị với rivaroxaban nên được duy trì lâu dài sẽ cho các lợi ích về phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch hệ thống lớn hơn nguy cơ chảy máu.

Nếu quên một liều, bệnh nhân nên uống rivaroxaban ngay khi nhớ ra và sau đó tiếp tục uống mỗi ngày một lần vào ngày hôm sau như đã khuyến cáo.

Không nên tăng liều gấp đôi trong cùng một ngày để bù cho một liều đã quên.

Điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE

Liều khuyến cáo cho điều trị ban đầu DVT cấp tính hoặc PE là 15 mg hai lần mỗi ngày trong ba tuần đầu tiên, sau đó là 20 mg mỗi ngày một lần để điều trị tiếp và phòng ngừa tái phát DVT và PE, được chỉ ra trong bảng dưới đây.

	Lịch uống thuốc	Liều tối đa hàng ngày
Ngày 1 - 21	15 mg ngày 2 lần	30 mg
Ngày 22 trở đi	20 mg ngày 1 lần	20 mg

Thời gian điều trị nên được cá nhân hóa sau khi đánh giá cẩn thận về lợi ích điều trị chống lại nguy cơ xuất huyết. Thời gian điều trị ngắn (ít nhất là 3 tháng) nên được dựa trên các yếu tố nguy cơ tạm thời (ví dụ mới phẫu thuật gần đây, chấn thương, bất động) và thời gian dài hơn nên dựa vào các yếu tố nguy cơ thường trực hay DVT vô căn hoặc PE.

Nếu quên một liều trong giai đoạn điều trị mỗi ngày hai lần liều 15 mg (ngày 1-21), bệnh nhân nên uống rivaroxaban ngay khi nhớ ra để đảm bảo lượng 30 mg rivaroxaban mỗi ngày. Trong trường hợp này, có thể uống hai viên nén 15 mg cùng một lúc. Bệnh nhân nên tiếp tục uống đều đặn hai lần mỗi ngày liều 15 mg vào ngày tiếp theo như đã khuyến cáo.

Nếu quên một liều trong giai đoạn điều trị một lần mỗi ngày (ngày 22 trở đi), bệnh nhân nên uống rivaroxaban ngay khi nhớ ra, và tiếp tục uống mỗi ngày một lần vào ngày hôm sau như đã khuyến cáo. Không nên tăng liều gấp đôi trong cùng một ngày để bù cho một liều đã quên.

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

Khi bệnh nhân chuyển đổi từ VKA sang rivaroxaban, các giá trị INR sẽ tăng giả tạo sau khi uống rivaroxaban. INR này không có giá trị để đo hoạt tính chống đông của rivaroxaban, và vì vậy, không nên sử dụng.

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

Trong quá trình chuyển đổi từ rivaroxaban 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 bất kỳ quá trình chuyển đổi sang thuốc kháng đông thay thế. Cần lưu ý rằng rivaroxaban có thể góp phần vào việc làm cho giá trị INR tăng lên.

Đối với các bệnh nhân chuyển đổi từ rivaroxaban sang VKA, thì nên dùng đồng thời VKA cho tới khi INR ≥ 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 rivaroxaban và VKA, thì không nên xét nghiệm INR trước 24 h sau liều dùng rivaroxaban trước đó nhưng trước liều dùng rivaroxaban tiếp theo). Một khi rivaroxaban bị gián đoạn, có thể tiến hành xét nghiệm INR với mức độ đáng tin cậy trong 24 h sau liều dùng cuối cùng.

Chuyển đổi từ các thuốc kháng đông dạng tiêm sang rivaroxaban

Đối với bệnh nhân hiện đang dùng thuốc chống đông máu đường tiêm, bắt đầu dùng rivaroxaban 0 đến 2 giờ trước thời gian dùng của thuốc tiêm tiếp theo (ví dụ như heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc tại thời điểm ngưng của một loại thuốc tiêm sử dụng liên tục (ví dụ như tiêm tĩnh mạch heparin không phân đoạn).

Chuyển đổi từ rivaroxaban sang các thuốc kháng đông dạng tiêm

Dùng liều đầu tiên thuốc kháng đông đường tiêm vào thời gian mà đáng lẽ sẽ dùng liều rivaroxaban tiếp theo.

Bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Dữ liệu lâm sàng hạn chế trên những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine 15 – 29 ml/phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban huyết tương tăng đáng kể. Vì vậy, nên thận trọng dùng rivaroxaban cho những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 15ml/phút.

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

- Để phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim, liều khuyến cáo là 15 mg mỗi ngày một lần.
- Để điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE: Bệnh nhân cần được điều trị với liều 15 mg hai lần mỗi ngày trong 3 tuần đầu tiên.

Sau đó, liều khuyến cáo là 20 mg mỗi ngày một lần. Nên xem xét giảm liều từ 20 mg một lần mỗi ngày xuống 15 mg mỗi ngày một lần nếu đánh giá nguy cơ chảy máu của bệnh nhân không cao hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Khuyến cáo sử dụng 15 mg dựa trên mô hình PK và chưa được nghiên cứu trong bối cảnh lâm sàng này.

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

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

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

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều.

Cân nặng

Không cần điều chỉnh liều.

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em

Chưa xác định được hiệu quả và tính an toàn của rivaroxaban cho trẻ em dưới 18 tuổi. Không có dữ liệu. Do vậy, không nên dùng rivaroxaban cho trẻ dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân trải qua đảo nhịp tim

Rivaroxaban có thể được bắt đầu hoặc tiếp tục dùng ở những bệnh nhân trải qua đảo nhịp tim.

Đối với siêu âm tim qua thực quản (TEE) hướng dẫn đảo nhịp tim ở những bệnh nhân không được điều trị thuốc chống đông máu trước đó, điều trị rivaroxaban nên được bắt đầu ít nhất 4 giờ trước khi đảo nhịp tim để đảm bảo đủ thuốc chống đông máu. Đối với tất cả các bệnh nhân, phải xác nhận trước khi đảo nhịp tim rằng bệnh nhân đã dùng rivaroxaban như đã kê đơn. Quyết định về việc bắt đầu và thời gian điều trị cần xem xét đến khuyến cáo trong hướng dẫn đã được thiết lập đối với việc điều trị bằng thuốc chống đông máu ở bệnh nhân trải qua đảo nhịp tim.

Cách sử dụng

Dùng đường uống.

Rivaroxaban có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Đối với bệnh nhân không thể nuốt viên thuốc, viên rivaroxaban có thể nghiền ra và trộn với nước hay thức ăn mềm như nước sốt táo ngay trước khi ăn hay uống .

Sau khi dùng viên nén bao phim rivaroxaban 15 mg hoặc 20 mg được nghiền ra, nên dùng thức ăn ngay sau đó.

Viên rivaroxaban được nghiền ra có thể cho qua ống thông dạ dày sau khi xác định đúng vị trí đặt ống thông ở dạ dày. Viên thuốc nghiền ra phải được cho vào một lượng nước nhỏ đổ qua ống thông, sau đó dội thêm nước.

Sau khi dùng viên nén bao phim rivaroxaban 15 mg hoặc 20 mg được nghiền ra, tiếp theo ngay sau đó nên cho ăn qua đường ruột.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với rivaroxaban hoặc bất cứ tá dược nào của thuốc.
- Đang chảy máu nghiêm trọng trên lâm sàng.
- Có tổn thương hoặc có bệnh lý, nếu được xem là một nguy cơ chảy máu nghiêm trọng. Điều này có thể bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, xuất hiện khối u ác tính với nguy cơ chảy máu cao, gần đây có tổn thương não hoặc cột sống, gần đây có phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt, xuất huyết nội sọ gần đây, được biết hoặc nghi ngờ giãn tĩnh mạch thực quản, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch máu hoặc các bất thường mạch máu lớn trong cột sống hoặc nội sọ.
- Dùng phối hợp với các thuốc chống đông như heparins không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, vv...), các dẫn xuất heparin (fondaparinux, vv...), thuốc chống đông dạng uống (warfarin, dabigatran etexalate, apixaban, vv...), trừ các trường hợp đặc biệt trong liệu trình chuyển đổi thuốc kháng đông (xem mục Liều lượng và cách dùng) hoặc khi UFH được sử dụng ở liều cần thiết để duy trì catheter động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm mở.
- Mắc bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng bao gồm những bệnh nhân xơ gan với xếp loại Child Pugh B và C.
- Phụ nữ có thai và cho con bú

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban đã được nghiên cứu kết hợp với các thuốc kháng tiểu cầu aspirin và clopidogrel/ ticlopidine. Điều trị kết hợp với thuốc kháng tiểu cầu khác, ví dụ prasugrel hoặc ticagrelor, chưa được nghiên cứu và không được khuyến cáo.

Giám sát lâm sàng phù hợp với thực hành các thuốc kháng đông được khuyến cáo trong suốt thời gian điều trị.

Nguy cơ chảy máu

Cũng giống như các thuốc chống huyết khối khác, rivaroxaban cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có các dấu hiệu chảy máu. Khuyến cáo sử dụng thận trọng nếu có tăng nguy cơ chảy máu. Nên ngưng dùng rivaroxaban nếu xuất huyết nghiêm trọng xảy ra.

Trong các nghiên cứu lâm sàng về chảy máu niêm mạc (nghĩa là chảy máu cam, nước, tiêu hóa, tiết niệu-sinh dục) và thiếu máu đã xuất hiện thường xuyên hơn trong khi điều trị rivaroxaban lâu dài vào đầu liệu pháp kháng tiểu cầu đơn hoặc kép. Vì vậy, ngoài việc giám sát lâm sàng thích hợp, xét nghiệm

hemoglobin/ hematocrit có thể có giá trị phát hiện chảy máu ẩn, được đánh giá là phù hợp.
<https://nhathocpharm.com.vn/> Một số bệnh nhân, như chi tiết dưới đây, có nhiều nguy cơ chảy máu. Do đó, việc sử dụng rivaroxabanin kết hợp với điều trị kháng tiểu cầu kép ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao đã được biết đến nên được cân bằng với những lợi ích về mặt phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch. Ngoài những bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của biến chứng chảy máu và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị.

Bất kỳ một sự tụt giảm hemoglobin hay huyết áp nào không giải thích được cần nghĩ đến việc tìm kiếm vị trí chảy máu.

Mặc dù điều trị với rivaroxaban không yêu cầu giám sát thường xuyên sự phơi nhiễm, mức rivaroxaban được đo với một xét nghiệm hiệu chuẩn định lượng kháng yếu tố Xa có thể hữu ích trong các tình huống đặc biệt, khi kiến thức về phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp ra các quyết định lâm sàng, ví dụ, quá liều và phẫu thuật khẩn cấp.

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết tương có thể tăng lên đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần), dẫn tới tăng nguy cơ chảy máu. Sử dụng rivaroxaban thận trọng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút. Không khuyến cáo dùng cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml/phút.

Sử dụng rivaroxaban thận trọng ở những bệnh nhân bị suy thận vừa (độ thanh thải creatinine 30-49 ml/phút) dùng đồng thời với các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương.

Tương tác với các thuốc khác

Không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban cho các bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống nấm nhóm azole (như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) hoặc các thuốc chống HIV ức chế protease (ví dụ ritonavir). Các thuốc này ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp. Vì vậy có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (trung bình cao gấp khoảng 2,6 lần) tới mức có thể gây tăng nguy cơ chảy máu trên lâm sàng.

Cần thận trọng ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ảnh hưởng tới sự cầm máu như các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), acid acetylsalicylic (ASA) và thuốc chống kết tập tiểu cầu. Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loét đường tiêu hóa nên xem xét đến điều trị phòng ngừa thích hợp.

Các yếu tố nguy cơ chảy máu khác

Cũng giống như các thuốc chống huyết khối khác, rivaroxaban cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tăng các 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 tiêu hóa khác mà không có loét tiến triển có khả năng dẫn đến biến chứng xuất huyết (ví dụ: bệnh viêm đường ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày)

bệnh mạch võng mạc do mạch máu

chứng giãn phế quản hoặc tiền sử xuất huyết phổi

Phẫu thuật gây xương khớp háng

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

Bệnh nhân có van tim giả

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có van tim giả; do đó, không có dữ liệu để chứng minh rằng rivaroxaban 20 mg (15 mg ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng) cung cấp thuốc kháng đông thỏa đáng trong nhóm bệnh nhân này. Không khuyến cáo điều trị bằng rivaroxaban cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân PE không ổn định về huyết động lực hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hoặc thủ thuật cắt bỏ vật nghẽn mạch phổi

Rivaroxaban không được khuyến cáo như là một sự thay thế cho heparin không phân đoạn ở bệnh nhân tắc mạch phổi không ổn định về huyết động lực hoặc có thể được làm tan huyết khối hoặc làm thủ thuật cắt bỏ vật nghẽn mạch phổi vì tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập trong các tình huống lâm sàng.

Gây mê ngoài màng cứng/ tuỷ sống hoặc chọc dò tuỷ sống

Khi tiến hành gây mê trực thần kinh não tuỷ (ngoài màng cứng/tuỷ sống) hoặc chọc dò tuỷ 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 tuỷ 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 lặp lại tuỷ sống/ngoài màng cứng. Cần thường xuyên theo dõi ở bệnh nhân những dấu hiệu và triệu chứng suy giảm thần kinh (ví dụ như 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 can thiệp vào trực thần kinh não tuỷ ở bệnh nhân có dùng thuốc chống đông hoặc phải dùng thuốc chống đông để ngăn ngừa huyết khối.

Để giảm nguy cơ tiềm ẩn của chảy máu kết hợp với việc sử dụng đồng thời của rivaroxaban và gây mê trực thần kinh não tuỷ (ngoài màng cứng/ tuỷ sống) hoặc chọc dò tuỷ sống, hãy xem xét hồ sơ dược động học của rivaroxaban. Đặt hoặc rút catheter ngoài màng cứng hoặc chọc dò tuỷ sống được thực hiện tốt nhất khi tác dụng kháng đông của rivaroxaban được ước tính là thấp. Tuy nhiên, thời gian chính xác để đạt được một tác dụng kháng đông đủ thấp ở mỗi bệnh nhân thì không được biết.

Không được rút catheter ngoài màng cứng sớm hơn 18 tiếng đồng hồ kể từ lần cuối cùng dùng rivaroxaban. Nên sử dụng liều rivaroxaban tiếp theo sớm nhất là 6 giờ sau khi rút catheter.

Nếu xảy ra tổn thương do chọc dò, cần trì hoãn việc sử dụng rivaroxaban tới 24 giờ sau.

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

Nếu cần phải có phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn, cần ngừng rivaroxaban 15mg trước can thiệp ít nhất 24 giờ, nếu có thể và dựa trên quyết định lâm sàng của bác sĩ.

Nếu không thể trì hoãn thủ 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 rivaroxaban 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.

Thông tin về các tá dược

Rivaroxaban chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các chất ức chế CYP3A4 và P-gp

Dùng đồng thời rivaroxaban với ketoconazol (400 mg mỗi ngày một lần) hoặc ritonavir (600 mg hai lần một ngày) làm AUC trung bình của rivaroxaban tăng lên 2,5 lần/ 2,6 lần và C_{max} trung bình của rivaroxaban tăng lên 1.6 lần/ 1,7 lần, đồng thời tác dụng dược lực cũng tăng lên đáng kể có thể dẫn đến nguy cơ chảy máu tăng lên. Do đó, không khuyến cáo sử dụng ofrivaroxabanis cho những bệnh nhân đang đồng thời sử dụng theo đường toàn thân azole-antimycotics như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc chất ức chế protease HIV. Những hoạt chất này là chất ức chế mạnh

ca CYP3A4 và P-gp.

Các chất ức chế mạnh một trong các đường thải trừ rivaroxaban, hoặc là CYP 3A4 hoặc là P gp, sẽ làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương đến một mức độ ít hơn. Clarithromycin (500 mg hai lần một ngày), ví dụ, cũng được coi là một chất ức chế mạnh CYP3A4 và ức chế P-gp ở mức trung bình, làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,5 lần và C_{max} tăng 1,4 lần. Sự tăng này không được cho là có ý nghĩa lâm sàng.

Erythromycin (500 mg, 3 lần/ ngày), ức chế CYP 3A4 và P-gp ở mức độ trung bình, làm tăng giá trị trung bình của AUC và C_{max} của rivaroxaban lên 1,3 lần. Sự tăng này không được cho là có ý nghĩa lâm sàng.

Trên những đối tượng bệnh nhân suy thận nhẹ, erythromycin (500 mg, 3 lần/ ngày) làm tăng 1,8 lần giá trị trung bình AUC của rivaroxaban và 1,6 lần C_{max} khi so sánh với đối tượng bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Trên những đối tượng bệnh nhân suy thận trung bình, erythromycin làm tăng 2 lần giá trị trung bình AUC và 1,6 lần C_{max} khi so sánh với đối tượng bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tác dụng của erythromycin bị cộng thêm vào tác động của suy thận.

Fluconazole (400 mg mỗi ngày một lần), được coi như chất ức chế CYP3A4 vừa phải, làm tăng gấp 1,4 lần AUC trung bình và tăng 1,3 lần C_{max} trung bình của rivaroxaban. Sự tăng này không được cho là có ý nghĩa lâm sàng.

Với các dữ liệu lâm sàng còn hạn chế với dronedaron, nên tránh dùng đồng thời với rivaroxaban.

Nhóm thuốc kháng đông

Khi dùng phối hợp enoxaparin (40 mg một liều duy nhất) với rivaroxaban (10 mg một liều duy nhất), đã nhận thấy có tác dụng cộng thêm trên hoạt tính kháng yếu tố Xa nhưng lại không có tác dụng cộng thêm nào trên các xét nghiệm đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không ảnh hưởng tới dược động học của rivaroxaban.

Do nguy cơ chảy máu tăng lên, cần giám sát chặt chẽ nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu khác.

NSAIDs/thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Không kéo dài thời gian chảy máu liên quan lâm sàng sau khi dùng đồng thời rivaroxaban (15mg) và 500 mg naproxen. Tuy nhiên, có thể có những cá thể bệnh nhân có đáp ứng dược lực học mạnh mẽ hơn thế.

Không quan sát thấy tương tác dược động học hay dược lực học nào có ý nghĩa trên lâm sàng khi sử dụng phối hợp rivaroxaban với 500 mg acid acetylsalicylic.

Clopidogrel (liều khởi đầu 300 mg, sau đó duy trì với liều 75 mg) không gây ra tương tác dược động học với rivaroxaban (15mg) nhưng . Tuy nhiên, trên một phân nhóm bệnh nhân có thấy tăng thời gian chảy máu không tương quan đến kết tập tiểu cầu, nồng độ P-selectin hay các mức độ thụ thể GPIIb/IIIa.

Cần giám sát chặt chẽ nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng NSAIDS (bao gồm acid acetylsalicylic) và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu bởi vì đây là những thuốc điển hình làm tăng nguy cơ chảy máu.

Warfarin

Việc chuyển các bệnh nhân từ sử dụng warfarin kháng vitamin K (INR 2,0-3,0) sang rivaroxaban (20 mg) hoặc từ rivaroxaban (20 mg) sang warfarin (INR 2,0-3,0) làm tăng thời gian prothrombin/ INR (Neoplastin) nhiều hơn là cộng thêm vào (các giá trị INR đơn lẻ được phát hiện lên đến 12), trong khi đối với những tác động lên aPTT, thì sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa và tiềm năng thrombin nội sinh là cộng thêm vào.

Nếu muốn kiểm tra các tác dụng dược lực của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi, thì hoạt tính chống Yếu tố Xa, PiCT, và HepTest có thể được sử dụng vì những thử nghiệm này không bị ảnh hưởng bởi warfarin. Từ ngày thứ 4 sau khi dùng warfarin trở đi, tất cả các xét nghiệm (bao gồm cả PT, aPTT, ức chế hoạt tính của Yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh ảnh hưởng của rivaroxaban.

Nếu muốn kiểm tra các tác dụng dược lực của warfarin trong thời kỳ chuyển đổi, việc đo lường INR có thể được sử dụng tại nồng độ C_{trough} của rivaroxaban (24 giờ sau khi uống liều rivaroxaban trước đó) vì thử nghiệm này rất ít bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban tại thời điểm này.

Không có tương tác dược động học nào được phát hiện giữa warfarin và rivaroxaban.

Các chất gây cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời rivaroxaban với rifampicin là thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh dẫn đến giảm gần 50% AUC trung bình của rivaroxaban, đồng thời làm giảm tác dụng dược lực của nó. Việc sử dụng đồng thời rivaroxaban với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (ví dụ: phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc cỏ St. John's (*Hypericum perforatum*) cũng có thể dẫn đến nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban giảm. Do đó, nên tránh dùng đồng thời thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh trừ khi bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

Phương pháp điều trị đồng thời khác

Không quan sát thấy tương tác dược động học hay dược lực học nào có ý nghĩa đáng kể trên lâm sàng khi sử dụng phối hợp rivaroxaban với midazolam (cơ chất của CYP3A4), digoxin (cơ chất của P-gp), atorvastatin (cơ chất của CYP3A4 và P-gp) hoặc omeprazole (thuốc ức chế bơm proton). Rivaroxaban không ức chế cũng không tạo ra bất kỳ đồng phân CYP lớn nào như CYP3A4.

Không quan sát thấy tương tác với thức ăn liên quan đến lâm sàng.

Tương tác với các thông số xét nghiệm

Các xét nghiệm đo lường thông số đông máu (PT, aPTT, Hep Test) được cho là sẽ bị ảnh hưởng bởi cơ chế tác dụng của rivaroxaban..

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính đến khả năng sinh sản. Do độc tính sinh sản tiềm năng, rủi ro nội tại của xuất huyết và các bằng chứng cho thấy rivaroxaban qua được nhau thai, vì vậy, chống chỉ định rivaroxaban trong thời kỳ mang thai.

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

Phụ nữ cho con bú

Tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được thiết lập ở phụ nữ cho con bú. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy rivaroxaban được bài tiết vào sữa mẹ. Vì vậy, chống chỉ định rivaroxaban trong thời gian nuôi con bằng sữa mẹ. Cần phải quyết định ngưng cho con bú hoặc ngừng thuốc điều trị.

Khả năng sinh sản

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

KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Rivaroxaban có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các phản ứng bất lợi như ngất (tần xuất: không phổ biến) và chóng mặt (tần xuất: thường gặp) đã được báo cáo. Bệnh nhân gặp những tác dụng ngoại ý này không nên lái xe hoặc điều khiển máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ tính an toàn

Tính an toàn của rivaroxaban đã được đánh giá trong mười một nghiên cứu pha III bao gồm 32.625 bệnh nhân dùng rivaroxaban (xem Bảng 1).

Bảng 1: Số bệnh nhân được nghiên cứu, thời gian và liều điều trị hàng ngày tối đa trong nghiên cứu pha III

Chỉ định	Số bệnh nhân *	Liều điều trị hàng ngày tối đa	Thời gian điều tr ị hàng ngày tối đa
Phòng ngừa thrombotic huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nh ân ng ười l ớn được ph ẫu thuật theo ch ương trình thay th ế khớp háng hoặc khớp gối	6.097	10 mg	39 ngày
Phòng ngừa thrombotic huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân bị ốm nằm viện	3.997	10 mg	39 ngày
Điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát	4.556	Ngày 1 - 21: 30 mg Ngày 22 và sau đó: 20 mg	21 tháng
Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim	7.750	20 mg	41 tháng
Phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp ACS	10.225	5 mg or 10 mg tương ứng, thêm vào ho ặc ASA ho ặc ASA cùng v ới clopidogrel hay ticlopidine	31 tháng

* Bệnh nhân dùng ít nhất một liều rivaroxaban

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất ở bệnh nhân dùng rivaroxaban là xuất huyết (xem Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc dưới đây). Xuất huyết (≥4 %) thường gặp nhất là chảy máu cam (5,9 %) và xuất huyết đường tiêu hóa (4,2 %).

Trong tổng số khoảng 67% bệnh nhân dùng ít nhất một liều rivaroxaban đã được báo cáo với các tác dụng ngoại ý rõ ràng. Khoảng 22% bệnh nhân có các tác dụng ngoại ý được xem xét để điều trị theo đánh giá của các nhà điều tra. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng 10 mg rivaroxaban trải qua phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối và ở những bệnh nhân bị bệnh phải nằm ở bệnh viện, các biến cố chảy máu xảy ra ở khoảng 6,8% và 12,6% bệnh nhân, tương ứng, và thiếu máu xảy ra ở khoảng 5,9% và 2,1% bệnh nhân, tương ứng. Ở những bệnh nhân điều trị hoặc 15 mg rivaroxaban hai lần mỗi ngày sau đó là 20 mg mỗi ngày một lần để điều trị DVT hoặc PE, hoặc với 20 mg mỗi ngày một lần để phòng ngừa tái phát DVT và PE, biến cố chảy máu xảy ra ở khoảng 27,8% bệnh nhân và thiếu máu xảy ra ở khoảng 2,2% bệnh nhân. Ở những bệnh nhân được điều trị để phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch hệ thống, chảy máu ở bất kỳ loại nào hay ở mức độ nghiêm trọng nào đã được báo cáo với tỉ lệ biến cố 28/100 bệnh nhân/năm, và thiếu máu với tỉ lệ biến cố 2,5/100 bệnh nhân/năm. Ở những bệnh nhân được điều trị để phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch sau hội chứng mạch vành cấp (ACS), chảy máu với bất kỳ loại hay mức độ nghiêm trọng nào đã được báo cáo với tỉ lệ biến cố 22/100 bệnh nhân/năm. Thiếu máu đã được báo cáo với tỉ lệ biến cố 1,4/100 bệnh nhân/năm.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tần suất của ADRs báo cáo với rivaroxaban được tóm tắt trong bảng 2 dưới đây theo phân loại hệ thống cơ quan (MedDRA) và theo tần suất. Tần suất được xác định như sau:

Rất phổ biến (≥ 1/10), Phổ biến (≥ 1/100 đến < 1/10), Không phổ biến (≥ 1/1.000 đến < 1/100), Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000), chưa biết (Không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn)

Bảng 2: Tất cả các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở những bệnh nhân trong các nghiên cứu pha III

Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm gặp	Chưa biết
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết			
Thiếu máu (bao g ồm cả các thông số xét nghiệm tương ứng)	Tăng ti ểu c ầu (bao g ồm t ăng s ố ti ểu cầu) ^A		
Rối loạn hệ thống miễn dịch			
	Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng		
Rối loạn hệ thần kinh			
Chóng mặt, nhức đầu	Xuất huyết não và nội sọ, ngất		
Rối loạn mắt			
Xuất huy ết m ắt (bao g ồm xu ất hu yết k ết mạc)			
Rối loạn tim			
	Nhịp tim nhanh		
Rối loạn mạch			
Hạ huyết áp, tụt máu			

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			
Chảy máu cam, ho ra máu			
Rối loạn tiêu hóa			
Chảy máu nướu răng, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau bụng và dạ dày ruột, khó tiêu, buồn nôn, táo bón ^A , tiêu chảy, nôn mửa ^A	Khô miệng		
Rối loạn gan- mật			
	Chức năng gan bất thường	Vàng da	
Rối loạn da và mô dưới da			
Ngứa (bao gồm cả trường hợp không phổ biến của bệnh ngứa toàn thân), phát ban, bầm xuất huyết dưới da, xuất huyết ở da và dưới da	Mày đay		
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết			
Đau ở đầu chi ^A	Chảy máu trong khớp	Chảy máu cơ	Hội chứng khoang thứ phát sau xuất huyết
Rối loạn thận và tiết niệu			
Xuất huyết đường tiết niệu sinh dục (bao gồm cả tiểu máu và rong kinh ^B), suy thận (bao gồm tăng creatinine máu, tăng urê máu) ^A			Suy thận/ suy thận cấp thứ phát sau chảy máu nghiêm trọng do giảm tưới máu
Rối loạn chung và bệnh tại chỗ uống thuốc			
Sốt ^A , phù ngoại vi, giảm sức lực và năng lượng (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)	cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu)	phù cục bộ ^A	
Các xét nghiệm			
Tăng transaminase	Tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm trong máu ^A , tăng LDH ^A , tăng lipase ^A , tăng amylase ^A , tăng GGTA ^A	Bilirubin liên hợp tăng (có hoặc không có sự gia tăng đồng thời của ALT)	
Thương tích, ngộ độc và các biến chứng sau thủ thuật			
Xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật và xuất huyết vết thương) đọng dập, dịch tiết ra từ vết thương ^A	Giả phình mạch ^C		

A: Quan sát thấy trong phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối

B: Quan sát thấy trong điều trị DVT; PE và dự phòng tái phát rất phổ biến ở phụ nữ <55 tuổi

C: Quan sát không thường xuyên ở bệnh nhân trong phòng ngừa huyết khối do xơ vữa động mạch sau một trị liệu ACS (sau khi can thiệp qua da)

Mô tả các phản ứng phụ được lựa chọn

Do cơ chế tác dụng dược lý, việc sử dụng của rivaroxaban có thể liên quan với tăng nguy cơ chảy máu ẩn hay lộ từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào mà có thể dẫn đến thiếu máu do xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nặng (bao gồm cả tử vong) sẽ thay đổi tùy theo vị trí và mức độ hay phạm vi chảy máu và/ hoặc thiếu máu. Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (nghĩa là chảy máu cam, nước, tiêu hóa, tiết niệu-sinh dục) và thiếu máu đã xuất hiện thường xuyên hơn trong khi điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Vì vậy, ngoài việc giám sát lâm sàng thích hợp, xét nghiệm hemoglobin/ hematocrit có thể có giá trị phát hiện chảy máu ẩn, được đánh giá là phù hợp.

Nguy cơ chảy máu có thể tăng lên trong các nhóm bệnh nhân nhất định, ví dụ những bệnh nhân tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát được và/ hoặc đi kèm với với điều trị ảnh hưởng đến việc cầm máu. Chảy máu kinh nguyệt có thể bị nhiều lên và/ hoặc kéo dài. Biến chứng xuất huyết có thể thể hiện ra như yếu ớt, xanh xao, chóng mặt, đau đầu hoặc chỗ sưng lên không giải thích được, khó thở và sốc không giải thích được. Trong một số trường hợp như một hệ quả của thiếu máu, đã thấy các triệu chứng của thiếu máu cục bộ tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực.

Biến chứng thứ cấp được biết đến đối với chảy máu nghiêm trọng là hội chứng khoang và suy thận do giảm tưới máu đã được báo cáo đối với rivaroxaban. Vì vậy, khả năng xuất huyết cần được xem xét đến trong việc đánh giá tình trạng của bất kỳ bệnh nhân cần dùng thuốc kháng đông nào.

Các khảo sát sâu khi thuốc đưa ra thị trường
Cắt tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo trong thời gian rivaroxaban lưu hành trên thị trường. Tần suất các phản ứng ngoại ý được báo cáo từ sau khi thuốc đưa ra thị trường không thể ước tính được.

Các rối loạn hệ thống miễn dịch: phù mạch và phù dị ứng (Trong các thử nghiệm pha III gộp, những sự kiện này là không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$)).

Các rối loạn gan-mật: Tắc mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan) (Trong các thử nghiệm pha III gộp, những sự kiện này là hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1000$)).

Các rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: giảm tiểu cầu (Trong các thử nghiệm pha III gộp, những sự kiện này là không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$)).

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 có thêm sự gia tăng phơi nhiễm trong huyết tương trung bình có thể xảy ra ở liều trên điều trị 50 mg hoặc cao hơn.

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 Xarelto có thể được xem xét.

Xử trí chảy máu

Nếu một biến chứng chảy máu xảy ra ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, thì cần trì hoãn việc uống thuốc tiếp theo hoặc cần ngưng điều trị thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán hủy khoảng 5 đến 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, chẳng hạn như nén ép cơ học (ví dụ như, đối với chảy máu cam nặng), cầm máu 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 đông lạnh tươi, 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, thì dùng một chất thay đổi tiền đông máu đặc hiệu cần được xem xét, chẳng hạn như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin cô đặc được hoạt hóa (APCC), hoặc tái tổ hợp yếu tố VIIa (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện nay kinh nghiệm lâm sàng còn rất hạn chế với việc sử dụng các sản phẩm này trên những người đang dùng rivaroxaban.

Các khuyến cáo cũng được dựa trên dữ liệu phi lâm sàng còn hạn chế. Tái định lượng yếu tố tái tổ hợp VIIa sẽ được xem xét và điều chỉnh liều tùy thuộc vào việc cải thiện tình trạng xuất huyết. Tùy thuộc vào sự sẵn có của địa phương, cần xem xét đến sự tư vấn của một chuyên gia về đông máu trong trường hợp xuất huyết lớn.

Protamine sulfate và vitamin K sẽ không được xem là có ảnh hưởng đến hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban. Kinh nghiệm còn hạn chế với axit tranexamic và không có kinh nghiệm với axit aminocaproic và aprotinin ở người dùng rivaroxaban. Không có lý do khoa học cho lợi ích cũng như kinh nghiệm với desmopressin cầm máu toàn thân trên những người dùng rivaroxaban. Do rivaroxaban gắn với protein huyết tương cao nên có thể không thẩm tách được.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

Các 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 trực tiếp chọn lọc cao yếu tố Xa dùng theo đường uống. Sự ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn con đường nội sinh và ngoại sinh của dòng thác đông máu, do đó ức chế cả sự hình thành và phát triển của thrombin. Đã chứng minh được Rivaroxaban không ức chế thrombin (yếu tố hoạt hóa II) và không có tác dụng trên 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. 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 huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu dùng Neoplastin để thử. Các thuốc thử khác có thể cho các kết quả khác nhau. Kết quả cho PT được tính theo giây, bởi vì chỉ số INR (Tỉ lệ chuẩn hoá quốc tế) 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, tỉ lệ 5/95 đối với PT (Neoplastin) 2 – 4 giờ sau khi uống thuốc (tức là thời gian đạt tác dụng tối đa) trong giới hạn từ 13 tới 25 giây (giá trị ban đầu trước khi phẫu thuật từ 12 đến 15 giây).

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

Thời gian hoạt hoá một phần thromboplastin (aPTT) và Hep Test 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.

Không cần thiết phải theo dõi các tham số đông máu trong quá trình điều trị với rivaroxaban trên lâm sàng hàng ngày. Tuy nhiên, nếu mức rivaroxaban được chỉ định trên lâm sàng có thể được đo bằng các xét nghiệm định lượng yếu tố kháng Xa.

Các đặc tính dược động học

Hấp thu

Rivaroxaban 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 là gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống khá cao (80 - 100%) đối với liều thuốc viên 10 mg và 2,5 mg, bất kể điều kiện nhịn đói/ hay đã ăn. Dùng đồng thời với thức ăn không làm ảnh hưởng tới AUC hay C_{max} của rivaroxaban ở liều 10mg và 2,5 mg. Viên rivaroxaban 2,5mg và 10 mg có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Tác dụng dược động học của rivaroxaban xấp xỉ tuyến tính với khoảng liều 15 mg mỗi ngày một lần. Ở liều rivaroxaban cao hơn cho thấy độ hòa tan hạn chế sự hấp thu với sinh khả dụng giảm và tỷ lệ hấp thu giảm với liều tăng lên. Điều này thể hiện rõ ràng hơn ở tình trạng đói so với tình trạng no. Tính biến thiên về dược động học của rivaroxaban ở mức vừa phải với tính biến thiên giữa các cá thể (CV%) giới hạn từ 30% đến 40%.

Sự hấp thu của rivaroxaban phụ thuộc vào vị trí nơi mà thuốc được giải phóng ra ở bộ máy tiêu hóa. Đã có báo cáo khi rivaroxaban dạng hạt được giải phóng ra ở đoạn gần ruột non thì AUC và C_{max} giảm 29% và 56% so với dạng viên nén. Phơi nhiễm thuốc giảm hơn khi rivaroxaban được giải phóng ở đoạn xa ruột non hoặc tăng dần ở ruột kết. Do đó, tránh đưa rivaroxaban đến đoạn xa hơn dạ dày vì điều này có thể làm giảm sự hấp thu và phơi nhiễm thuốc.

Tính sinh khả dụng (AUC và C_{max}) tương tự đối với viên rivaroxaban 20 mg nghiền ra và trộn vào nước sốt táo hoặc nước dùng đường uống qua ống thông dạ dày tiếp theo sau đó là bữa ăn lỏng so với uống toàn viên thuốc. Do đặc tính dược động học tương ứng với liều có thể dự đoán được của rivaroxaban, nên tính 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 người, khoảng 92% tới 95%, chủ yếu với thành phần albumin. Thể tích phân bố ở mức vừa phải với giá trị Vss khoảng 50L.

Chuyển hóa và thải trừ

Khoảng 2/3 liều rivaroxaban uống vào bị thoái biến do chuyển hoá, sau đó một nửa sẽ được thải trừ qua thận và phần còn lại qua phân. 1/3 liều dùng 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 được chuyển hoá nhờ CYP3A4, CYP2J2 và cơ chế độc lập với CYP. Sự thoái biến do oxid hóa phân nửa morpholinone và thủy phân các liên kết amide là các vị trí sinh chuyển hoá chính. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, rivaroxaban là chất nền của protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và Bcrp (protein đối kháng ung thư vú). Rivaroxaban dạng không bị chuyển hoá là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người không có chất chuyển hoá tuần hoàn chủ yếu hoặc có hoạt tính nào. Với độ thanh thải cơ thể khoảng 10 l/h, có thể xếp rivaroxaban vào nhóm các thuốc thanh thải chậm. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 1mg, thời gian bán hủy khoảng 4,5 giờ. Sau khi uống, thải trừ trở thành hạn chế tỷ lệ hấp thu. Sự thải trừ của rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán hủy cuối từ 5 đến 9 giờ ở người trẻ tuổi và từ 11 đến 13 giờ ở người cao tuổi.

Dược động học ở những đối tượng 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 ở bệnh nhân trẻ tuổi với các giá trị AUC trung bình cao hơn khoảng 1,5 lần, chủ yếu là do giảm độ thanh thải qua thận và toàn phần. Không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Cân nặng

Những bệnh nhân ở những thái cực trọng lượng cơ thể khác nhau (<50 kg so với >120 kg) chỉ có ảnh hưởng rất ít đến nồng độ thuốc rivaroxaban trong huyết tương (< 25%). Không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Chủng tộc khác nhau

Không có sự khác biệt trên lâm sàng giữa các dân tộc người da trắng, người Mỹ gốc Phi, Tây Ban Nha, Nhật Bản hay Trung Quốc liên quan đến dược động học và dược lực học của thuốc.

Suy gan

Bệnh nhân xơ gan với tổn thương gan nhẹ (phân loại Child Pugh A) chỉ bị thay đổi rất ít về dược động học của rivaroxaban (AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,2 lần), gần như có thể so sánh với nhóm chứng khỏe mạnh. Ở bệnh nhân xơ gan với tổn thương gan trung bình (phân loại Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban 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. Độ thanh thải của thuốc ở các bệnh nhân này cũng bị giảm đáng kể, tương tự như những bệnh nhân suy thận trung bình. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan nặng.

Sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa tăng lên với hệ số 2,6 ở bệnh nhân suy gan trung bình 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 trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban, dẫn tới mối tương quan PK/PD giữa nồng độ thuốc và PT tăng dốc đứng hơn.

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

Suy thận

Sự phơi nhiễm rivaroxaban tăng lên, tương quan nghịch đảo với sự suy giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua độ thanh thải creatinine. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ (CrC ≤ 80-50 ml/phút), trung bình (CrC từ 49-30 ml/phút) hoặc nặng (CrC từ 29-15 ml/phút), nồng độ rivaroxaban huyết tương (AUC) tăng lên gấp 1,4; 1,5 và 1,6 lần tương ứng. Sự tăng tương ứng của hiệu quả dược lực học rõ ràng hơn. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa hoặc 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 trên bệnh nhân với CrC <15 ml/phút.

Do rivaroxaban gắn kết cao với protein huyết tương nên không mong thẩm tách được. Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <15 ml/phút. Sử dụng thận trọng rivaroxaban trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinine 15-29 ml/phút.

Dữ liệu dược động học ở bệnh nhân

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban để phòng ngừa VTE 10 mg mỗi ngày một lần, nồng độ trung bình hình học (90% khoảng thời gian dự đoán) 2-4 giờ và khoảng 24 giờ sau khi uống thuốc (khoảng đại diện cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng liều) là 101 (7-273) và 14 (4-51) µg/l, tương ứng.

Mối quan hệ dược động học/ dược lực học

Mối quan hệ dược động học/ dược lực học (PK/ PD) giữa nồng độ rivaroxaban trong huyết tương và một số ảnh hưởng cuối cùng trên dược lực học (yếu tố ức chế Xa, PT, aPTT, Heptest) đã được đánh giá sau khi dùng một khoảng liều rộng (5-30 mg hai lần một ngày). Mối quan hệ giữa nồng độ rivaroxaban và hoạt tính yếu tố Xa được mô tả tốt nhất bằng một mô hình E_{max}. Đối với PT, mô hình đoạn thẳng 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 một cách đáng kể. Khi Neoplastin PT được sử dụng, mức cơ bản PT là khoảng 13 s và độ dốc khoảng 3-4 s / (100 µg/l). Các kết quả của phân tích PK/ PD trong pha II và III là phù hợp với các dữ liệu được thiết lập ở các đối tượng khỏe mạnh. Ở bệnh nhân, mức cơ bản yếu tố Xa và PT bị ảnh hưởng bởi các phẫu thuật dẫn đến một sự khác biệt về độ dốc nồng độ-PT giữa ngày sau phẫu thuật và trạng thái ổn định.

Trẻ em

Chưa xác định được hiệu quả và tính an toàn cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 10 viên.

Hộp 1 vỉ x 14 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Dr. Reddy's Laboratories Limited,

Formulations Technical operations-Unit-II,

Survey No. 42,45 & 46,

Bachupally Village, Bachupally Mandal,

Medchal Malkajgiri District, Telangana State,

India - 500090.

RIVAXORED 150084306