

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Xelostad 10

1

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,

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 nấm azole 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.
- **Wafarin:** 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 $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1000$), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10.000$), 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: Tụ 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 thấm 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 có đặc (PCC), phức hợp prothrombin có 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 vỉ.
- Ví 10 viên. Hộp 3 vỉ.

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



STELLA

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