

DRAFT 2011-12-22 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

PMR 80695063 (08/02/MU/Y0332)

Euroscala: Cyan, Magenta, Schwarz, Yellow.

Pantone: 266

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 06/10/2015



DRAFT 2011-12-22 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

37/191-4

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

Mockup 2336 (67/03)
Pantone: Schwarz, 471
PHZNR 16868



37/91 351

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

R_x Thuốc bán theo đơn



Xarelto®

Viên nén bao phim

Bayer Pharma AG

Thành phần

Hoạt chất:

Xarelto 15 mg: Mỗi viên nén bao phim có chứa 15 mg rivaroxaban.

Xarelto 20 mg: Mỗi viên nén bao phim có chứa 20 mg rivaroxaban.

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, croscarmellos natri, hypromellose 5 cP, lactose monohydrat, magnesi stearat, natri lauryl sulfat. Bao phim: Oxyd sắt đỏ, hypromellose 15 cP, macrogol 3350, titan dioxyd

Mô tả sản phẩm

Xarelto 15 mg: Viên nén bao phim 15 mg hình tròn, màu đỏ, hai mặt lõm, có hình tam giác chỉ xuống phía trên số "15" được khắc trên một mặt và "Xa" trên mặt kia.

Xarelto 20 mg: Viên nén bao phim 20 mg hình tròn, màu đỏ, hai mặt lõm, có hình tam giác chỉ xuống phía trên số "20" được khắc trên một mặt và "Xa" trên mặt kia

Chỉ định

Xarelto được chỉ định để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh lý van tim có một yếu tố nguy cơ hoặc nhiều hơn như: suy tim, tăng huyết áp, ≥ 75 tuổi, đái tháo đường, tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu hoại tử cục bộ thoáng qua.

Xarelto được chỉ định điều trị Huyết Khối Tĩnh Mạch Sâu (DVT) và Thuyên Tắc Phổi (PE), phòng ngừa DVT và PE tái phát.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng

Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ (SPAF)

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

Việc điều trị với Xarelto nên được tiếp tục trong thời gian dài với điều kiện lợi ích về dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân là vượt trội so với nguy cơ chảy máu (*xem phần 'Các lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng'*)

Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc thì nên uống Xarelto ngay khi nhớ ra và tiếp tục uống ngày 1 lần theo khuyến cáo vào ngày tiếp theo.

Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày để bù cho liều thuốc đã quên không uống.

Điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE

Liều khuyến cáo cho việc bắt đầu điều trị DVT hoặc PE là 15 mg hai lần mỗi ngày trong 3 tuần đầu tiên, tiếp theo sau là 20 mg một lần mỗi ngày để tiếp tục điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE, được chỉ ra trong bảng sau.

	Chế độ liều	Liều tối đa hàng ngày
Ngày 1 - 21	15 mg hai lần mỗi ngày	30mg
Ngày 22 và những ngày sau đó	20mg một lần mỗi ngày	20mg

Thời gian điều trị nên được đánh giá cẩn thận về lợi ích điều trị so với nguy cơ chảy máu tùy từng cá nhân (xem phần 'Các lưu ý và Thận trọng đặc biệt khi sử dụng'). Thời gian điều trị ngắn (ít nhất là 3 tháng) nên dựa vào các yếu tố nguy cơ nhất thời (ví dụ: phẫu thuật, chấn thương, bất động gân dây) và thời gian điều trị dài hơn nên dựa vào các yếu tố nguy cơ thường trực hoặc bệnh nhân bị DVT hoặc PE không có yếu tố khởi phát.

Nếu bệnh nhân quên uống một liều 15 mg trong chế độ liều hai lần một ngày (ngày 1-21), nên uống Xarelto ngay lập tức để đảm bảo đủ 30 mg Xarelto mỗi ngày. Trong trường hợp này có thể uống hai viên Xarelto 15 mg cùng một lúc. Bệnh nhân nên tiếp tục với liều 15 mg hai lần mỗi ngày như đã khuyến cáo cho những ngày sau.

Nếu bệnh nhân quên uống thuốc trong chế độ liều ngày một lần (từ ngày 22 trở về sau), nên uống Xarelto ngay lập tức và tiếp tục trong những ngày sau với liều một lần mỗi ngày như đã khuyến cáo. Không nên gấp đôi liều trong cùng một ngày để bù liều đã quên.

Chuyển từ kháng Vitamin K (VKA) sang Xarelto

Với bệnh nhân điều trị dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, nên ngừng việc điều trị VKA và bắt đầu với Xarelto khi chỉ số INR ≤ 3 .

Với bệnh nhân điều trị và phòng ngừa tái phát DVT, PE, nên ngừng điều trị với VKA và bắt đầu với Xarelto khi chỉ số INR $\leq 2,5$.

Khi chuyển từ VKA sang Xarelto, chỉ số INR sẽ tăng giả sau khi uống Xarelto. Chỉ số INR không có giá trị đo lường hoạt tính chống đông của Xarelto, và như vậy không nên sử dụng (xem phần *Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc*).

Chuyển từ Xarelto sang các thuốc kháng Vitamin K

Có khả năng chống đông không đầy đủ trong thời gian chuyển tiếp từ Xarelto sang VKA.

Cần đảm bảo chống đông đầy đủ liên tục trong bất kỳ thời gian chuyển tiếp sang một thuốc chống đông thay thế khác. Cần lưu ý rằng Xarelto có thể góp phần làm tăng chỉ số INR.

Ở bệnh nhân chuyển từ Xarelto sang VKA, nên sử dụng đồng thời Xarelto và VKA cho tới khi chỉ số INR $\geq 2,0$. Trong hai ngày đầu tiên của giai đoạn chuyển đổi thuốc, liều VKA điều chỉnh theo test INR được sử dụng sau liều chuẩn VKA. Khi bệnh nhân sử dụng đồng thời Xarelto và VKA, nên kiểm tra chỉ số INR trước liều kế tiếp của Xarelto nhưng phải sau 24 giờ so với liều trước đó. Khi ngừng sử dụng Xarelto, tiến hành xét nghiệm INR 24 giờ sau liều cuối cùng để có kết quả tin cậy (xem phần *"Tương tác với thuốc khác và các dạng tương tác khác"* và *"Liều dùng và cách dùng"*).

Chuyển từ các thuốc chống đông đường tiêm sang Xarelto

Ở bệnh nhân hiện đang sử dụng thuốc chống đông đường tiêm, ngừng sử dụng các thuốc chống đông đường tiêm và nên bắt đầu uống Xarelto 0 đến 2 giờ trước lần dùng tiếp theo của thuốc tiêm (ví dụ: các thuốc heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc ở thời điểm ngừng các thuốc truyền tĩnh mạch liên tục (ví dụ: heparin không phân đoạn truyền tĩnh mạch).

Chuyển từ Xarelto sang các thuốc chống đông đường tiêm

Ngừng uống Xarelto và bắt đầu liều đầu tiên của thuốc chống đông đường tiêm vào thời điểm dùng liều Xarelto tiếp theo.

Dân số đặc biệt

Suy thận

Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ (SPAF)

Không cần chỉnh liều Xarelto ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận mức độ nhẹ.

Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình hoặc nặng, liều khuyến cáo là 15mg ngày một lần

Các dữ liệu lâm sàng còn hạn chế trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng cho thấy nồng độ rivaroxaban trong huyết tương tăng lên đáng kể ở bệnh nhân này. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng Xarelto 15mg cho các bệnh nhân này.

Không khuyến cáo sử dụng Xarelto ở bệnh nhân có CrC <15 mL/phút (xem phần “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Điều trị và phòng ngừa tái phát DVT và PE

Không cần chỉnh liều Xarelto ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Các dữ liệu lâm sàng còn hạn chế trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng cho thấy nồng độ rivaroxaban trong huyết tương tăng lên đáng kể ở bệnh nhân này. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng Xarelto cho các bệnh nhân này.

Không khuyến cáo sử dụng Xarelto ở bệnh nhân có CrC <15 mL/phút (xem phần “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Suy gan

Chống chỉ định Xarelto 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 các bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem phần ‘Chống chỉ định và các đặc tính dược động học’)

Người già

Không cần chỉnh liều (xem phần ‘Các đặc tính dược động học’).

Cân nặng cơ thể

Không cần chỉnh liều (xem phần ‘Các đặc tính dược động học’).

Giới

Không cần chỉnh liều (xem phần ‘Các đặc tính dược động học’).

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 0 - 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu. Vì vậy, Xarelto không được khuyến cáo cho trẻ dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân cần chuyển nhịp

Xarelto có thể được bắt đầu hoặc tiếp tục trên những bệnh nhân cần chuyển nhịp. Đối với bệnh nhân chuyển nhịp dựa vào siêu âm qua thực quản mà không được điều trị kháng đông trước đó, thì Xarelto nên được bắt đầu ít nhất 4 giờ trước chuyển nhịp để đảm bảo hiệu quả kháng đông đầy đủ (xem phần *Đặc tính dược lực và dược động học*). Nên tìm hiểu xem bệnh nhân có sử dụng Xarelto như trong đơn thuốc trước khi chuyển nhịp hay không cho tất cả các bệnh nhân. Việc quyết định khởi đầu và liệu trình điều trị nên được dựa vào các hướng dẫn điều trị kháng đông ở bệnh nhân chuyển nhịp.

Cách dùng

Dùng đường uống

Thuốc nên được uống cùng với thức ăn (xem phần ‘Các đặc tính Dược động học’).

Đối với bệnh nhân không thể nuốt viên thuốc, thì có thể nghiền viên thuốc Xarelto và trộn với nước hay thức ăn mềm như nước táo ngay trước khi dùng và được dùng qua đường uống. Sau khi uống viên Xarelto 15 mg hay Xarelto 20 mg được nghiền ra, thì nên tiếp ngay sau với thức ăn.

Viên Xarelto nghiền ra có thể được cho qua ống thông dạ dày sau khi chắc chắn việc đặt ống thông đúng. Viên thuốc nghiền ra phải được dùng với một lượng nước nhỏ qua ống thông dạ dày sau đó được đổ thêm nước. Sau khi uống viên Xarelto 15 mg hay 20 mg được nghiền ra, thì nên tiếp ngay sau với nuôi ăn qua đường ruột (*xem phần 'Các đặc tính dược động học'*).

Chống chỉ định

Chống chỉ định Xarelto ở bệnh nhân mẫn cảm với rivaroxaban hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc (*xem phần "Các đặc tính dược học"*).

Chống chỉ định Xarelto ở bệnh nhân đang chảy máu liên quan lâm sàng (như chảy máu nội sọ, xuất huyết tiêu hóa) (*xem phần 'Nguy cơ xuất huyết' trong 'Cảnh báo đặc biệt và Thận trọng khi sử dụng'*).

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

Độ an toàn và hiệu quả của Xarelto trên phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Các dữ liệu trên động vật cho thấy rivaroxaban qua được hàng rào nhau thai. Do đó, chống chỉ định Xarelto trong suốt thời gian mang thai (*xem phần "Phụ nữ có thai và cho con bú"*).

Độ an toàn và hiệu quả của Xarelto trên phụ nữ cho con bú chưa được thiết lập. Các dữ liệu trên động vật cho thấy rivaroxaban có bài tiết vào sữa mẹ. Do đó, người mẹ chỉ sử dụng Xarelto khi ngừng cho con bú (*xem phần "Phụ nữ có thai và cho con bú"*).

Cảnh báo và thận trọng

▪ Nguy cơ xuất huyết

Cũng như với các thuốc chống đông khác, những bệnh nhân sử dụng Xarelto phải được quan sát cẩn thận đối với các dấu hiệu chảy máu. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng trong những chứng bệnh có gia tăng nguy cơ xuất huyết. Phải ngưng dùng Xarelto nếu có xuất huyết xảy ra.

Trong những nghiên cứu lâm sàng, những chảy máu niêm mạc (như chảy máu cam, lợi, tiêu hóa, niệu sinh dục) và thiếu máu thường được thấy nhiều hơn trong thời gian điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Vì vậy, ngoài theo dõi lâm sàng đầy đủ, thì các test xét nghiệm haemoglobin/ haematocrit có thể có giá trị phát hiện chảy máu bị che lấp, khi được đánh giá thích đáng.

Vài phân nhóm bệnh nhân, như được trình bày chi tiết dưới đây, có nguy cơ chảy máu gia tăng. Những bệnh nhân này phải được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của các biến chứng chảy máu và thiếu máu một cách cẩn thận sau khi bắt đầu điều trị (*xem phần 'Những Tác Dụng Không Mong Muốn'*).

Bất kỳ sự sụt giảm haemoglobin hay huyết áp không giải thích được phải tìm kiếm vị trí chảy máu. Mặc dù điều trị với rivaroxaban không cần phải theo dõi thường quy sự phơi nhiễm thuốc, nhưng nồng độ rivaroxaban được đo lường với xét nghiệm định lượng kháng Yếu Tố Xa được chuẩn định có thể có ích lợi trong những trường hợp ngoại lệ mà sự am hiểu về phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp cho những quyết định về lâm sàng, v.d, quá liều và phẫu thuật cấp cứu (*xem phần 'Đặc Điểm Dược Lực Học và Dược Động Học'*).

Các yếu tố xuất huyết khác

Tương tự như các thuốc chống huyết khối khác, cần thận trọng khi sử dụng Xarelto ở các bệnh nhân có nguy cơ cao chảy máu 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 đang tiến triển

- Loét đường tiêu hóa gần đây
- Bệnh lý vồng mạc do mạch máu
- Chảy máu nội sọ hoặc chảy máu não gần đây
- Bất thường mạch máu trong tủy sống hoặc trong não
- Phẫu thuật não, tủy sống hoặc nhãn khoa gần đây
- Giãn phế quản hoặc tiền sử chảy máu phổi

Cần theo dõi bệnh nhân nếu bệnh nhân đang dùng đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu – đông máu như các thuốc chống viêm không phải steroid (NSAID), thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc các thuốc chống huyết khối khác. Xem xét điều trị dự phòng chảy máu trên bệnh nhân có nguy cơ loét đường tiêu hóa (*xem phần “Tương tác với thuốc khác và các dạng tương tác khác”*).

Phải tìm vị trí xuất huyết khi hemoglobin hoặc huyết áp giảm không giải thích được.

▶ Phẫu thuật và can thiệp

Khi cần tiến hành các thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên ngừng điều trị bằng Xarelto tối thiểu 24 giờ trước khi thực hiện can thiệp nếu có thể và dựa trên sự đánh giá lâm sàng của bác sĩ.

Nếu không thể trì hoãn việc thực hiện thủ thuật, thì nên đánh giá sự tăng nguy cơ chảy máu với tính cấp thiết của can thiệp.

Sau khi tiến hành các thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên bắt đầu sử dụng lại Xarelto ngay khi có thể miễn là tình trạng lâm sàng cho phép và quá trình cầm máu đầy đủ đã được thiết lập.

▶ Gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống)

Khi gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/ tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để ngăn chặn biến chứng huyết khối có nguy cơ bị tụ máu tủy sống hoặc ngoài màng cứng có thể dẫn đến liệt lâu dài.

Nguy cơ này thậm chí còn tăng cao khi sử dụng thủ thuật đặt ống thông ngoài màng cứng hoặc sử dụng đồng thời thuốc cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc tái chọc dò tủy sống hoặc ngoài màng cứng.

Bệnh nhân nên được thường xuyên theo dõi dấu hiệu và triệu chứng suy thần kinh (ví dụ: tê chân hoặc chân yếu, sự bất thường của ruột hoặc bàng quang). Trong trường hợp ghi nhận sự suy yếu thần kinh, cần chuẩn đoán và điều trị khẩn cấp.

Bác sĩ nên cân nhắc nguy cơ và lợi ích tiềm tàng trước khi can thiệp trực thần kinh ở bệnh nhân đã hoặc sắp dùng kháng đông để dự phòng huyết khối.

Không nên rút ống thông ngoài màng cứng sớm hơn 18 giờ sau lần uống Xarelto cuối.

Nên uống Xarelto sớm nhất là 6 giờ sau khi rút bỏ ống thông.

Nếu có sang thương do chọc dò, Xarelto nên được uống chậm lại 24 giờ.

▪ **Bệnh nhân thay van tim nhân tạo**

Độ an toàn và hiệu quả của Xarelto chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo; do đó, không có dữ liệu cho thấy Xarelto 20 mg (15 mg ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận vừa hoặc nặng) đem lại sự chống đông đầy đủ ở những bệnh nhân này.

▪ **Điều trị DVT và PE: Những bệnh nhân bị thuyên tắc phổi (PE) có huyết động học không ổn định hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hay thủ thuật lấy bỏ vật nghẽn mạch phổi**

Xarelto không khuyến cáo điều trị thay thế cho heparin không phân đoạn trên bệnh nhân có thuyên tắc phổi có huyết động học không ổn định hoặc có thể điều trị tan huyết khối hay làm thủ thuật lấy bỏ vật nghẽn mạch phổi do độ an toàn và hiệu quả của Xarelto chưa được chứng minh trong những tình huống lâm sàng này.

▪ Thuốc dùng đồng thời

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Xarelto và thuốc chống nấm nhóm azol dùng đường toàn thân (như ketoconazol) hoặc các thuốc ức chế protease HIV (như ritonavir). Những thuốc này là các chất ức chế mạnh cả CYP 3A4 lẫn P-gp. Do đó, các thuốc này làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương đến mức độ có liên quan đến lâm sàng (trung bình gấp 2,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu (xem phần “*Tương tác với thuốc khác và các dạng tương tác khác*”).

Tuy nhiên, thuốc chống nấm nhóm azol như fluconazol là một chất ức chế CYP 3A4 ở mức độ trung bình, ít có ảnh hưởng lên sự phơi nhiễm của rivaroxaban hơn và có thể được dùng đồng thời (xem phần “*Tương tác với thuốc khác và các dạng tương tác khác*”).

▪ Điều trị DVT và PE: Suy giảm chức năng thận

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình, nên thận trọng khi sử dụng Xarelto đồng thời với các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (xem phần “*Tương tác với thuốc khác và các dạng tương tác khác*”).

▪ Điều trị SPAF, DVT và PE: Suy giảm chức năng thận

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng, nồng độ rivaroxaban có thể tăng lên đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu.

Do các dữ liệu lâm sàng còn hạn chế, nên thận trọng khi sử dụng Xarelto ở các bệnh nhân có CrC <30-15 mL/phút.

Không có các dữ liệu lâm sàng đối với bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng. Do đó, không khuyến cáo sử dụng Xarelto ở các bệnh nhân này (xem phần “*Liều dùng và cách dùng*”).

Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của biến chứng chảy máu sau khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng hoặc tăng nguy cơ chảy máu và bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc chống nấm nhóm azole dùng đường toàn thân hoặc các thuốc ức chế protease HIV (xem phần “*Tương tác với thuốc khác và các dạng tương tác khác*”).

▪ Phụ nữ ở độ tuổi sinh sản

Chỉ nên sử dụng Xarelto ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản khi có biện pháp tránh thai hiệu quả.

▪ Kéo dài khoảng QTc

Xarelto không có tác dụng kéo dài khoảng QTc.

▪ Thông tin về các tá dược

Do thuốc có chứa lactose, nên bệnh nhân có các vấn đề về không dung nạp lactose hoặc galactose mang tính di truyền hiếm (như khiếm khuyết Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose) không nên dùng chế phẩm này.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

▪ Tương tác dược động học

Rivaroxaban thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa ở gan nhờ trung gian cytochrom P450 (CYP 3A4, CYP 2J2) và bài tiết qua thận dưới dạng không đổi, liên quan đến hệ thống vận chuyển P-glycoprotein (P-gp) / protein kháng ung thư vú (Bcrp).

► Ức chế CYP

Rivaroxaban không ức chế CYP 3A4 hoặc bất kỳ CYP đồng dạng (isoform) chủ yếu nào khác

► CYP Induction

Rivaroxaban không cảm ứng CYP 3A4 hoặc bất kỳ CYP đồng dạng chủ yếu nào khác

► Ảnh hưởng lên rivaroxaban

Việc sử dụng đồng thời Xarelto với các chất ức chế CYP 3A4 và P-gp mạnh, có thể dẫn đến sự giảm độ thanh thải qua cả gan lẫn thận và do đó, làm tăng đáng kể sự phơi nhiễm của thuốc trong cơ thể.

Dùng đồng thời Xarelto và thuốc chống nấm nhóm azole như ketoconazol (400 mg ngày 1 lần) – một chất ức chế CYP 3A4 và P-gp mạnh, dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban ở trạng thái ổn

định tăng gấp 2,6 lần và C_{max} trung bình rivaroxaban tăng gấp 1,7 lần cùng với sự tăng đáng kể tác dụng dược lực học của thuốc.

Dùng đồng thời Xarelto và thuốc ức chế protease HIV như ritonavir (600 mg ngày 2 lần) - một chất ức chế CYP 3A4 và P-gp mạnh, dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban ở trạng thái ổn định tăng gấp 2,5 lần và C_{max} trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,6 lần cùng với sự tăng đáng kể tác dụng dược lực học của thuốc.

Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng Xarelto đồng thời với các thuốc kháng nấm nhóm azole dùng đường toàn thân như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc các thuốc ức chế protease HIV (xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Clarithromycin (500 mg ngày 2 lần), được xem là một chất ức chế CYP 3A4 mạnh và ức chế P-gp trung bình, khi sử dụng đồng thời dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,5 lần và C_{max} tăng gấp 1,4 lần. Sự tăng lên gần với tầm biến thiên bình thường của AUC và C_{max} được coi là không liên quan về mặt lâm sàng.

Erythromycin (500 mg 3 lần/ngày), ức chế CYP 3A4 và P-gp ở mức vừa phải, khi sử dụng đồng thời, dẫn đến AUC và C_{max} trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,3 lần. Sự tăng lên này nằm trong tầm biến thiên bình thường của AUC và C_{max} và được coi là không liên quan về mặt lâm sàng.

Ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ, erythromycin (500 mg ba lần mỗi ngày) làm tăng AUC và C_{max} trung bình của rivaroxaban lên tương ứng là 1,8 và 1,6 lần khi so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời. Ở những bệnh nhân có suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng AUC và C_{max} trung bình của rivaroxaban lên tương ứng là 2,0 và 1,6 lần so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời (xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Fluconazole (400 mg một lần/ngày), được xem là thuốc ức chế CYP 3A4 vừa phải, dẫn đến tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,4 lần và tăng C_{max} trung bình lên 1,3 lần. Sự tăng này vẫn trong giới hạn biến thiên bình thường của AUC và C_{max} và được xem là không liên quan về mặt lâm sàng (xem phần "Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt khi Sử Dụng").

Dùng đồng thời Xarelto với chất cảm ứng CYP 3A4 và P-gp mạnh như rifampicin dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban giảm khoảng 50% song song với giảm tác dụng dược lực học của thuốc (xem phần "Dược động học"). Dùng đồng thời Xarelto với các chất cảm ứng CYP 3A4 mạnh khác (như phenytoin, carbamazepin, phenobarbitone hoặc St. John's Wort) có thể cũng dẫn đến giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP 3A4 mạnh.

• Tương tác dược lực học

Các thuốc chống đông

Sau khi sử dụng phối hợp enoxaparin (40 mg đơn liều) và Xarelto (10 mg đơn liều), ghi nhận có tác dụng cộng thêm trên hoạt tính ức chế yếu tố Xa nhưng không có bất kỳ tác động cộng thêm test đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không tác động đến dược động học của rivaroxaban (xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Do nguy cơ chảy máu gia tăng, nên cần chú ý bệnh nhân nếu điều trị đồng thời với bất kỳ các thuốc chống đông khác. (xem phần "Cảnh Báo và Thận Trọng khi Sử Dụng").

NSAIDs/ Các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Clopidogrel (liều nạp 300 mg, sau đó dùng liều duy trì 75 mg) không thấy có tương tác dược động học (với Xarelto 15 mg) nhưng ở một nhóm nhỏ bệnh nhân ghi nhận được sự tăng liên quan đến thời gian chảy máu, mà không có tương quan đến sự kết tập tiểu cầu, P-selectin hoặc nồng độ của thụ thể GPIIb / IIIa (xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Sau khi sử dụng đồng thời Xarelto (15 mg) và naproxen 500 mg, không thấy có sự kéo dài liên quan đến thời gian chảy máu về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, đáp ứng dược lực học trên một số bệnh nhân có thể rõ rệt hơn (xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Chưa thấy có các tương tác dược động học và dược lực học đáng kể về mặt lâm sàng khi rivaroxaban được dùng đồng thời với 500 mg acetylsalicylic acid.

Cần chú ý bệnh nhân nếu điều trị bệnh nhân đồng thời với NSAIDs (bao gồm acetylsalicylic acid) Và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu vì các thuốc này làm tăng nguy cơ chảy máu một cách đặc trưng (xem phần '*Cảnh Báo và Thận Trọng khi Sử Dụng*').

Warfarin

Việc chuyển đổi cho bệnh nhân từ warfarin (INR 2,0 – 3,0) sang Xarelto (20 mg) hoặc từ Xarelto (20 mg) sang warfarin (INR 2,0 – 3,0) làm thời gian prothrombin/INR (Neoplastin) tăng thêm nhiều hơn mức cộng hợp (có thể quan sát giá trị INR tăng lên đến 12), trong khi tác dụng lên trên aPTT, hoạt tính ức chế yếu tố Xa và thrombin nội sinh có khả năng cộng hợp.

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của Xarelto trong giai đoạn chuyển đổi thuốc, có thể sử dụng các test về hoạt tính ức chế yếu tố Xa, PiCT và HepTest do những xét nghiệm này không bị tác động bởi warfarin. Từ ngày thứ 4 sau khi dừng warfarin trở đi, tất cả các test (bao gồm PT, aPTT, ức chế hoạt tính yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh tác dụng của Xarelto (xem phần '*Liều dùng và cách dùng*').

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của Xarelto trong giai đoạn chuyển đổi thuốc, có thể đo lường chỉ số INR ở thời điểm rivaroxaban đạt nồng độ đầy (24 giờ sau khi uống liều rivaroxaban trước) do ở thời điểm đó, rivaroxaban ảnh hưởng đến xét nghiệm ở mức độ nhỏ nhất.

Không ghi nhận tương tác dược động học giữa warfarin và Xarelto.

▪ **Thức ăn và thực phẩm từ sữa**

Viên nén Xarelto 15 mg và Xarelto 20 mg có thể uống cùng với thức ăn.

▪ **Tương tác với các thông số xét nghiệm**

Các thông số xét nghiệm đông máu (PT, aPTT, HepTest®) được cho là có bị ảnh hưởng do phương thức tác dụng của Xarelto.

Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú

▪ **Phụ nữ ở độ tuổi sinh sản / Tránh thai**

Chỉ sử dụng Xarelto cho phụ nữ ở độ tuổi sinh sản có áp dụng các phương pháp tránh thai hiệu quả.

▪ **Phụ nữ có thai**

Độ an toàn và hiệu quả của Xarelto ở phụ nữ có thai chưa được thiết lập.

Trên chuột và thỏ, rivaroxaban thể hiện độc tính rõ rệt trên động vật mẹ với những sự thay đổi về nhau thai liên quan tới tác dụng dược lý học của thuốc (như biến chứng chảy máu), dẫn đến độc tính trên sinh sản. Không nhận dạng được khả năng gây quái thai chủ yếu nào. Do nguy cơ chảy máu nội sinh và bằng chứng là rivaroxaban qua được hàng rào nhau thai, chống chỉ định Xarelto ở phụ nữ có thai (xem phần '*Chống chỉ định*').

▪ **Phụ nữ cho con bú**

Độ an toàn và hiệu quả của Xarelto ở phụ nữ cho con bú chưa được thiết lập. Ở chuột, rivaroxaban được bài tiết vào sữa mẹ.

Do đó, Xarelto chống chỉ định trong thời gian nuôi con bằng sữa mẹ (xem phần '*Chống chỉ định*'). Cần phải quyết định ngưng cho bú hoặc ngừng thuốc điều trị.

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Đã có báo cáo về các trường hợp ngất và choáng váng và có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc (xem phần '*Tác dụng không mong muốn*'). Bệnh nhân gặp phải các phản ứng có hại này không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc.

Tác dụng không mong muốn

▪ Tóm lược dữ liệu về độ an toàn

Tính an toàn của Xarelto đã được đánh giá trong bốn nghiên cứu pha III bao gồm 6097 bệnh nhân dùng Xarelto 10 mg phẫu thuật chỉnh hình chi dưới (thay toàn bộ khớp háng hay khớp gối) trên 3997 bệnh nhân bệnh nội khoa nhập viện được điều trị tới 39 ngày, và trong ba thử nghiệm pha III điều trị VTE với 4556 bệnh nhân dùng hoặc 15 mg Xarelto 2 lần mỗi ngày trong 3 tuần tiếp theo 20 mg một lần/ngày hoặc 20 mg một lần mỗi ngày điều trị đến 21 tháng.

Hơn nữa tính an toàn của Xarelto cũng đã được đánh giá trên 7750 bệnh nhân bị rung nhĩ không do van tim từ hai nghiên cứu pha III với ít nhất một liều Xarelto cũng như trên 10.225 bệnh nhân ACS với ít nhất một liều hoặc 2,5 mg (hai lần/ngày) hoặc 5 mg (hai lần mỗi ngày) Xarelto thêm vào hoặc ASA hoặc ASA cùng với clopidogrel hay ticlopidine.

Do phương thức tác dụng dược lý học, Xarelto có thể đi kèm với tăng nguy cơ chảy máu sâu hoặc nông từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào trong cơ thể, có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Nguy cơ chảy máu tăng lên ở một số nhóm bệnh nhân, như bệnh nhân tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được và/hoặc dùng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu (xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nặng (bao gồm cả tử vong) thay đổi tùy theo vị trí và mức độ hoặc phạm vi chảy máu và/hoặc thiếu máu (xem phần "Quá liều/ Xử trí thiếu máu").

Biến chứng xuất huyết thường được biểu hiện như yếu cơ, tái nhợt, choáng váng, đau đầu hoặc sưng không giải thích được, khó thở và sốc không giải thích được. Trong một vài trường hợp, ghi nhận được các triệu chứng thiếu máu cục bộ tim như đau ngực hoặc cơn đau thắt ngực, có thể là hậu quả của thiếu máu.

Các biến chứng từ thứ yếu đến chảy máu nghiêm trọng như hội chứng chèn ép khoang và suy thận do giảm tưới máu cũng đã được báo cáo cho Xarelto. Do đó, cần cân nhắc khả năng xuất huyết trong việc đánh giá tình trạng bệnh ở bất kỳ các bệnh nhân được điều trị chống đông.

▪ Bảng liệt kê các phản ứng có hại

Tần suất gặp các ADR của Xarelto được tóm tắt trong bảng dưới đây. Trong mỗi nhóm phân loại theo tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Các nhóm phân loại tần suất được quy ước như sau:

Rất hay gặp ($\geq 1/10$),

Hay gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$),

Ít gặp ($\geq 1/1.000$ tới $< 1/100$),

Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ tới $< 1/1.000$),

Bảng 1: Tất cả các phản ứng có hại của thuốc trong quá trình điều trị được báo cáo trên các bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng pha III (RECORD 1-4 gộp, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS và EINSTEIN (DVT/PE/Extension))

Nhóm hệ cơ quan (MedDRA)	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Các rối loạn trên máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu (bao gồm cả thông số xét nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu nguyên phát (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu) ^A	
Các rối loạn trên tim		Nhịp tim nhanh	
Các rối loạn trên mắt	Chảy máu mắt (bao gồm xuất huyết màng kết mạc)		

Bảng 1: Tất cả các phản ứng có hại của thuốc trong quá trình điều trị được báo cáo trên các bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng pha III (RECORD 1-4 gộp, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS và EINSTEIN (DVT/PE/Extension))

Nhóm hệ cơ quan (MedDRA)	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Các rối loạn tiêu hóa	Chảy máu nướu răng Xuất huyết tiêu hóa (bao gồm cả xuất huyết trực tràng) Đau dạ dày ruột và đau bụng Khó tiêu Buồn nôn Táo bón ^A Tiêu chảy Nôn ^A	Khô miệng	
Các rối loạn chung và các phản ứng xảy ra tại vị trí đưa thuốc	Sốt ^A Phù ngoại vi Giảm sức lực và năng lượng chung (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)	Cảm giác không khỏe (bao gồm khó chịu)	Phù tại chỗ ^A
Các rối loạn gan-mật		Bất thường chức năng gan	Vàng da
Các rối loạn hệ miễn dịch		Phản ứng dị ứng Viêm da dị ứng	
Tổn thương, độc tính và biến chứng hậu phẫu	Chảy máu hậu phẫu (bao gồm cả thiếu máu hậu phẫu và xuất huyết vết mổ) Đụng dập	Vết thương xuất tiết ^A	Già phình mạch
Các xét nghiệm	Tăng nồng độ các transaminase	Tăng nồng độ bilirubin Tăng nồng độ phosphatase kiềm trong máu ^A Tăng LDH ^A Tăng lipase ^A Tăng amylase ^A Tăng GGT ^A	Tăng nồng độ bilirubin liên hợp (cùng hoặc không cùng với tăng ALT)
Các rối loạn trên hệ cơ xương và mô liên kết	Đau ở chi ^A	Tụ máu khớp	Xuất huyết cơ
Các rối loạn thần kinh trung ương	Choáng váng Đau đầu	Chảy máu não và nội sọ Ngất	
Các rối loạn thận và tiết niệu	Xuất huyết đường niệu-sinh dục (bao gồm đái máu và rong kinh ^B) Suy thận (bao gồm cả tăng creatinin máu, tăng urê máu ^A)		

Bảng 1: Tất cả các phản ứng có hại của thuốc trong quá trình điều trị được báo cáo trên các bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng pha III (RECORD 1-4 gộp, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS và EINSTEIN (DVT/PE/Extension))

Nhóm hệ cơ quan (MedDRA)	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Các rối loạn đường hô hấp	Chảy máu cam Ho ra máu		
Các rối loạn da và mô dưới da	Ngứa (bao gồm cả những trường hợp ngứa toàn thân ít gặp) Phát ban Bầm tím Xuất huyết tại da và dưới da	Mày đay	
Các rối loạn trên mạch	Hạ huyết áp Tụ máu		

A quan sát sau phẫu thuật chỉnh hình chi dưới

B được ghi nhận trong điều trị VTE, hay gặp ở phụ nữ < 55 tuổi

C quan sát không thường xuyên trong trị liệu ACS (sau khi can thiệp qua da)

< Cách trình bày các thuật ngữ ADR dựa trên MedDRA phiên bản 14.1 >

Các khảo sát sau khi thuốc đưa ra thị trường

Các phản ứng ngoại ý dưới đây được ghi nhận cùng với thời gian Xarelto lưu hành trên thị trường.

Các rối loạn hệ thống miễn dịch: phù mạch và phù di ứng

Các rối loạn đường mật của gan: Tắc mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan)

Các rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: giảm tiểu cầu

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử lý

Các trường hợp quá liều hiếm lên đến 600 mg được báo cáo, không có các biến chứng chảy máu hoặc các phản ứng có hại khác. Do sự hấp thu bị giới hạn, nên tác dụng trần không tăng thêm sự phơi nhiễm huyết tương trung bình được mong đợi ở mức liều trên liều điều trị từ 50 mg trở lên.

Hiện chưa có chất giải độc đặc hiệu đối kháng tác dụng được lực học của rivaroxaban. Sử dụng than hoạt để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều Xarelto được xem xét. Do rivaroxaban gắn kết với protein trong huyết tương cao nên người ta cho rằng không thể thẩm tách được.

• Xử trí chảy máu

Trên bệnh nhân uống rivaroxaban nếu xảy ra biến chứng chảy máu, thì nên tạm ngừng liều điều trị tiếp theo hoặc ngừng hẳn điều trị nếu thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 đến 13 giờ. Việc xử trí cho riêng từng cá nhân tùy theo mức độ nặng và vị trí xuất huyết. Có thể sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng nếu cần thiết, như sử dụng thiết bị ép cơ học (như với chảy máu cam nặng), sự cầm máu trong phẫu thuật với các quy trình kiểm soát chảy máu, truyền dịch và các biện pháp hỗ trợ huyết động, 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) và tiểu cầu.

Nếu không thể kiểm soát tình trạng chảy máu bằng các biện pháp trên, nên xem xét sử dụng thuốc đặc hiệu đảo chiều chất tiền đông máu như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (APCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện giờ có

rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng những chế phẩm này trên những bệnh nhân dùng Xarelto.

Protamin sulfat và vitamin K không được cho là có ảnh hưởng lên hoạt tính chống đông của rivaroxaban.

Có ít kinh nghiệm về việc sử dụng acid tranxenamic và không có kinh nghiệm về việc sử dụng acid aminocaproic và aprotinin trên các bệnh nhân dùng Xarelto. Không có lý do lợi ích về mặt khoa học cũng như không có kinh nghiệm sử dụng với các chất cầm máu toàn thân desmopressin ở các bệnh nhân dùng Xarelto.

Đặc điểm dược lý học

1. Đặc tính dược lực học

Nhóm thuốc trị liệu: 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 đối với yếu tố Xa có tác dụng qua đường uống.

Sự hoạt hóa yếu tố X thành yếu tố Xa (FXa) qua con đường nội sinh và ngoại sinh đóng vai trò trung tâm trong dòng thác đông máu. FXa trực tiếp biến đổi prothrombin thành thrombin thông qua phức hợp prothrombinase và cuối cùng, dẫn đến sự hình thành cục máu đông fibrin và hoạt hóa tiểu cầu bởi thrombin. Một phân tử FXa có khả năng tạo ra trên 1000 phân tử thrombin do bản chất khuếch đại của dòng thác đông máu. Ngoài ra, tỷ lệ phản ứng của prothrombinase-gắn FXa tăng lên gấp 300.000 lần so với FXa ở dạng tự do và dẫn đến sự bùng nổ tạo thrombin. Các chất ức chế chọn lọc FXa có thể kìm hãm quá trình bùng nổ khuếch đại tạo thrombin. Kết quả là một số test chung và đặc hiệu về tạo cục máu đông bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban. Sự ức chế hoạt tính yếu tố Xa phụ thuộc liều dùng được ghi nhận trên người.

• Tác dụng dược lực học

Sự ức chế yếu tố Xa phụ thuộc liều dùng được ghi nhận trên người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc liều với mối tương quan gần với nồng độ thuốc trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu sử dụng Neoplastin. Các thuốc thử khác sẽ cho kết quả khác nhau. Kết quả của PT được biểu thị theo giây, bởi chỉ số INR (International Normalized Ratio) chỉ được định cỡ và có giá trị cho coumarin và không được sử dụng cho bất kỳ thuốc chống đông nào khác.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng về sự đảo ngược dược lực học của rivaroxaban trên đối tượng người lớn khỏe mạnh (n=22), hiệu quả đơn liều (50 IU/kg) của 2 loại PCC khác nhau, PCC gồm 3 yếu tố đông máu (yếu tố II, IX và X) và PCC gồm 4 yếu tố (yếu tố II, VII, IX và X) được đánh giá. PCC 3 giảm giá trị Neoplastin®PT trung bình khoảng 1 giây trong vòng 30 phút, so với sự giảm khoảng 3,5 giây quan sát được ở PCC 4. Ngược lại, PCC 3 có hiệu quả chung mạnh và nhanh hơn trên thay đổi đảo ngược ở nhóm thrombin nội sinh so với PCC 4 (xem mục "Quá liều"). Ở bệnh nhân sử dụng rivaroxaban để điều trị DVT và PE và dự phòng tái phát DVT và PE, bách phân vị 5/95 của PT (Neoplastin) 2-4 giờ sau khi uống thuốc (nghĩa là ở thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) lần lượt trong giới hạn từ 17 giây đến 32 giây cho liều 15 mg ngày 2 lần hoặc từ 15 giây đến 30 giây cho liều 20 mg ngày 1 lần.

Ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim sử dụng rivaroxaban để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, bách phân vị 5/95 cho PT (Neoplastin) 1-4 giờ sau khi uống viên thuốc (nghĩa là ở thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) lần lượt trong giới hạn từ 14 giây đến 40 giây cho liều 20 mg ngày 1 lần hoặc từ 10 giây đến 50 giây ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình được điều trị với 15 mg ngày 1 lần.

ke

Thời gian prothrombin được hoạt hóa từng phần (aPTT) và HepTest cũng bị kéo dài phụ thuộc liều dùng; tuy nhiên, các xét nghiệm này không được khuyến cáo để đánh giá tác dụng dược lực học của rivaroxaban.

Không cần theo dõi các thông số đông máu trong thời gian điều trị bằng Xarelto.

Tuy nhiên, khi có chỉ định trên lâm sàng, đo hiệu quả của rivaroxaban có thể được tiến hành bằng thử nghiệm đo nồng độ kháng Xa (xem phần “Đặc điểm dược lực học”).

▪ **SPAF: Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn**

Các chương trình thử nghiệm lâm sàng được thiết kế để chứng minh hiệu quả của Xarelto trong dự phòng đột quỵ và thuyên tắc toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ (AF) không do bệnh lý van tim.

Trong nghiên cứu mù đôi then chốt ROCKET-AF, 14.264 bệnh nhân được sử dụng hoặc Xarelto 20 mg dùng đường uống ngày 1 lần (15 mg dùng đường uống ngày 1 lần ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình (CrC: <50-30 mL/phút) hoặc warfarin chuẩn độ tới mục tiêu INR 2,5 (khoảng điều trị 2,0-3,0). Thời gian điều trị trung bình là 19 tháng và tổng toàn bộ thời gian điều trị là 41 tháng.

34,9% bệnh nhân đang điều trị bằng ASA và 11,4% dùng thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III bao gồm amiodaron.

Tương tự như warfarin, Xarelto làm giảm đáng kể kết cục chính hỗn hợp đột quỵ và thuyên tắc toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương. Ngoài ra, các kết cục phụ thứ yếu (hỗn hợp đột quỵ, thuyên tắc toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương và tử vong do bệnh mạch máu và hỗn hợp đột quỵ, thuyên tắc toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương, nhồi máu cơ tim và tử vong do bệnh mạch máu) cũng giảm rõ rệt. (xem Bảng 2). Tỷ lệ xuất hiện đối với kết quả chính về an toàn (biến cố chảy máu liên quan lâm sàng nặng hoặc không nặng) tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị (xem Bảng 3).

Bảng 2: Kết quả về hiệu quả từ thử nghiệm pha III ROCKET AF



Dân số nghiên cứu	Phân tích ITT về hiệu quả trên bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim		
Liều điều trị	Xarelto 20 mg uống ngày 1 lần (15 mg uống ngày 1 lần ở bệnh nhân có CrC: <50-30 mL/phút) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Warfarin chuẩn độ đến mục tiêu INR 2,5 (giới hạn trị liệu 2,0 đến 3,0) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ số rủi ro (khoảng tin cậy 95%) giá trị p. test cho tính trội hơn
Đột quy, thuyên tắc toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Đột quy, thuyên tắc toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương, tử vong do bệnh mạch máu	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Đột quy, thuyên tắc toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương, tử vong do bệnh mạch máu, nhồi máu cơ tim	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Đột quy	253 (1,99)	281(2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Thuyên tắc ngoài hệ thần kinh trung ương	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 -1,32) 0,308
Nhồi máu cơ tim	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464



Bảng 3: Kết quả về độ an toàn từ thử nghiệm pha III ROCKET AF

Dân số nghiên cứu	Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim ^{a)}		
Liều điều trị	Xarelto 20 mg uống ngày 1 lần (15 mg uống ngày 1 lần ở bệnh nhân có CrC: <50-30 mL/phút) N=7061 Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Warfarin chuẩn độ đến mục tiêu INR 2,5 (giới hạn trị liệu 2,0 đến 3,0) N=7082 Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ số rủi ro (khoảng tin cậy 95%) giá trị p
Các biến cố chảy máu liên quan lâm sàng nặng hoặc không nặng	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Các biến cố chảy máu nặng	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Tử vong **	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Chảy máu ở cơ quan quan trọng **	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Chảy máu nội sọ **	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Giảm nồng độ hemoglobin **	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Truyền 2 hoặc nhiều hơn 2 đơn vị hồng cầu lắng hoặc máu toàn phần **	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Biến cố chảy máu liên quan lâm sàng không nặng	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345

a) dân số an toàn, trong điều trị

** ít có ý nghĩa

▪ **SPAF: chuyển nhịp**

Nghiên cứu thăm dò tiến cứu, ngẫu nhiên, nhân mờ, đa trung tâm, đánh giá tiêu chí mù (X-VERT) được thực hiện trên 1504 bệnh nhân (không hoặc đã được điều trị trước đó với thuốc chống đông đường uống) có rung nhĩ không do van tim được chỉ định chuyển nhịp, so sánh rivaroxaban và kháng vitamin K chỉnh liều (tỉ lệ 2:1) trong phòng ngừa các biến cố tim mạch. Biện pháp chuyển nhịp gồm chuyển nhịp qua siêu âm qua thực quản TEE (1-5 ngày trước điều trị) hoặc chuyển nhịp quy ước (ít nhất 3 tuần trước điều trị). Tiêu chí hiệu quả chính (gồm tất cả các dạng đột quỵ, cơn thoáng thiếu máu não, tắc mạch hệ thống không phải thần kinh trung ương, nhồi máu cơ tim và tử vong tim mạch) xảy ra ở 5 bệnh nhân (0,5%) ở nhóm rivaroxaban (n=978) và 5 (1,0%) ở nhóm kháng vitamin K (n=492; RR 0,50; CI 95% 0,15-1,73; dân số dự kiến điều trị đã điều chỉnh). Tiêu chí an toàn chính (xuất huyết nặng) xảy ra ở 6 bệnh nhân (0,6%) ở nhóm rivaroxaban (n=988) và 4 (0,8%) ở nhóm kháng vitamin K (n=499); (RR 0,76; CI 95% 0,21-2,67, dân số an toàn). Nghiên cứu

cứu thăm dò này cho thấy hiệu quả và an toàn tương đương giữa rivaroxaban và kháng vitamin K ở bệnh nhân chuyển nhịp.

▪ **Điều trị DVT và PE: Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn**

Chương trình nghiên cứu lâm sàng Xarelto được thiết kế để chứng minh hiệu quả của Xarelto trong điều trị khởi đầu và điều trị liên tục DVT và PE cấp tính và dự phòng DVT và PE.

Hơn 9.400 bệnh nhân được nghiên cứu trên ba nghiên cứu lâm sàng pha III, ngẫu nhiên có kiểm chứng (Einstein DVT, Einstein PE và Einstein Mở Rộng) và ngoài ra còn thực hiện thêm phân tích gộp được xác định trước của các nghiên cứu Einstein DVT và Einstein PE (xem Bảng 6).

Thời gian điều trị được kết hợp nói chung trên tất cả các nghiên cứu là 21 tháng.

Trong nghiên cứu Einstein DVT, 3.449 bệnh nhân có DVT cấp tính được nghiên cứu để điều trị DVT và dự phòng tái phát DVT và PE. Thời gian điều trị lên đến 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của người nghiên cứu.

Trong 3 tuần đầu tiên điều trị DVT cấp tính, Xarelto 15 mg được chỉ định ngày 2 lần. Sau đó, sử dụng liều Xarelto 20 mg ngày 1 lần.

Trong EINSTEIN PE, 4.832 bệnh nhân có PE cấp tính được nghiên cứu để điều trị PE và phòng ngừa DVT và PE tái phát. Thời gian điều trị lên đến 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của bác sĩ nghiên cứu.

Đối với điều trị khởi đầu PE cấp rivaroxaban 15 mg được dùng hai lần mỗi ngày trong ba tuần. Tiếp sau đó là rivaroxaban 20 mg, một lần mỗi ngày.

Trong cả hai nghiên cứu EINSTEIN DVT và Einstein PE, phác đồ điều trị với thuốc so sánh gồm có enoxaparin dùng trong ít nhất 5 ngày phối hợp với điều trị đối kháng vitamin K cho đến khi PT/INR nằm trong giới hạn điều trị ($\geq 2,0$). Điều trị tiếp tục bằng thuốc kháng vitamin K với liều được chỉnh để duy trì các giá trị PT/INR nằm trong khoảng điều trị 2,0-3,0.

Trong nghiên cứu Einstein mở rộng 1.197 bệnh nhân mắc DVT và PE được nghiên cứu để dự phòng tái phát DVT và PE. Thời gian điều trị lên đến 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của người nghiên cứu. Xarelto 20 mg ngày 1 lần được so sánh với placebo. Tất cả ba nghiên cứu pha III EINSTEIN đều dùng các tiêu chí về hiệu quả chính và phụ tương tự nhau được xác định trước. Tiêu chí chính đánh giá hiệu quả điều trị là VTE tái phát có triệu chứng được định nghĩa là hỗn hợp DVT tái phát hay PE gây tử vong hoặc không gây tử vong. Tiêu chí phụ đánh giá hiệu quả điều trị được định nghĩa là DVT tái phát, PE không gây tử vong và tử vong do mọi nguyên nhân.

Trong nghiên cứu EINSTEIN DVT (xem bảng 4), đối với tiêu chí chính đánh giá hiệu quả, Xarelto cho thấy không kém hơn enoxaparin/VKA. NCB được định trước (tiêu chí đánh giá hiệu quả chính kết hợp các biến cố chảy máu nặng) đã được báo cáo với HR là 0,67 ((khoảng tin cậy 95% = 0,47-0,95), giá trị p nhỏ ($p=0,027$) thuận lợi cho rivaroxaban. Tỷ lệ xuất hiện cho tiêu chí đánh giá an toàn chính (các biến cố chảy máu nặng hoặc không nặng về lâm sàng) cũng như tiêu chí phụ đánh giá độ an toàn (biến cố chảy máu nặng) tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị.

Trong nghiên cứu EINSTEIN PE (xem Bảng 5) Xarelto được chứng minh là không kém hơn enoxaparin/VKA đối với tiêu chí đánh giá chính ($p=0,0026$ (test cho tính không kém hơn); tỉ lệ nguy cơ (HR) :1,12 (0,75 – 1,68)).

NCB được định rõ trước (kết cục hiệu quả chính cộng với các biến cố xuất huyết nặng) được báo cáo với HR là 0,85 ((95% CI= 0,63 – 1,14), giá trị p không đáng kể $p=0,275$).

Phân tích gộp kết cục được định rõ trước của các nghiên cứu EINSTEIN DVT và PE được thực hiện (xem Bảng 6).

Trong nghiên cứu EINSTEIN MỞ RỘNG (xem Bảng 7), Xarelto hiệu quả hơn so với placebo ở cả tiêu chí đánh giá hiệu quả chính và phụ. Đối với tiêu chí chính đánh giá độ an toàn (các biến cố chảy máu nặng), tỷ lệ xuất hiện cao hơn không có ý nghĩa về số lượng cho bệnh nhân điều trị bằng Xarelto 20 mg ngày 1 lần so với nhóm dùng placebo. Tiêu chí phụ đánh giá độ an toàn (các biến

cổ chảy máu nặng hoặc không nặng liên quan về lâm sàng) cho thấy tỷ lệ cao hơn đối với bệnh nhân điều trị bằng Xarelto 20 mg ngày 1 lần so với placebo.

Bảng 4: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III EINSTEIN DVT

Dân số nghiên cứu	3.449 bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính có triệu chứng	
Liều dùng và thời gian điều trị	Xarelto ^a 3, 6 hoặc 12 tháng N=1.731	Enoxaparin/ VKA ^b trong 5 ngày sau đó dùng VKA 3, 6 hoặc 12 tháng N=1.718
VTE tái phát có triệu chứng*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
PE tái phát có triệu chứng	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Triệu chứng tái phát DVT tái phát có triệu chứng	14 (0,8%)	28 (1,6%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (0,1%)	0
Tử vong do PE/Tử vong trong đó không loại trừ PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Chảy máu nặng hay chảy máu không nặng có liên quan về lâm sàng	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Các biến cố chảy máu nặng	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg ngày hai lần trong 3 tuần sau đó 20 mg ngày một lần.

b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, được chồng chéo nhau với VKA và tiếp theo đó VKA

* $p < 0,0001$ (tính không kém hơn đối với hazard ratio được định rõ trước là 2,0); hazard ratio: 0.680 (0,443 – 1,042), $p=0,076$ (tính trội hơn)

Bảng 5: Các kết quả hiệu quả và an toàn từ nghiên cứu pha III EINSTEIN PE

Dân số nghiên cứu	4.832 bệnh nhân có thuyên tắc phổi cấp có triệu chứng	
Liều và thời gian điều trị	Xarelto 15 mg BID trong 3 tuần, tiếp theo là 20 mg od 3, 6 hay 12 tháng N=2.419	Enoxaparin trong 5 ngày tiếp theo là VKA 3, 6 hay 12 tháng N=2.413
VTE tái phát có triệu chứng*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
PE tái phát có triệu chứng	23 (1,0%)	20 (0,8%)
DVT tái phát có triệu chứng	18 (0,7%)	17 (0,7%)
PE và DVT có triệu chứng	0	2 (<0,1%)

PE tử vong/ tử vong khi chưa loại trừ được PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Biến cố xuất huyết nặng	26 (1,1%)	52 (2,2%)

* p <0,0026 (không kém hơn); HR: 1.12 (0,75 – 1,68)

Bảng 6: Các kết quả gộp về hiệu quả và an toàn từ các nghiên cứu Einstein pha III , EINSTEIN DVT và EINSTEIN PE

Dân số nghiên cứu	8.281 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi cấp có triệu chứng	
Liều lượng và thời gian điều trị	Xarelto 15 mg BID trong 3 tuần, tiếp theo 20 mg od 3, 6 hay 12 tháng N=4.150	Enoxaparin trong 5 ngày tiếp theo VKA 3, 6 hay 12 tháng N=4.131
VTE tái phát có triệu chứng*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
PE tái phát có triệu chứng	43 (1,0%)	38 (0,9%)
DVT tái phát có triệu chứng	32 (0,8%)	45 (1,1%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE tử vong/ tử vong khi chưa loại trừ được PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Biến cố xuất huyết nặng	40 (1,0%)	72 (1,7%)

* p <0,001 (không kém hơn); HR: 0,89 (0.66 – 1,19)

Bảng 7: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III EINSTEIN MỞ RỘNG

Dân số nghiên cứu	1.197 bệnh nhân tiếp tục điều trị và dự phòng tái phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch	
Liều dùng và thời gian điều trị	Xarelto 20 mg ngày 1 lần trong 6 hoặc 12 tháng N=602	Placebo trong 6 hoặc 12 tháng N=594
VTE tái phát có triệu chứng*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
PE tái phát có triệu chứng	2 (0,3%)	13 (2,2%)
DVT tái phát có triệu chứng	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Tử vong do PE/Tử vong trong đó không loại trừ PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Các biến cố chảy máu nặng	4 (0,7%)	0 (0,0%)

* p: < 0,0001 (trội hơn)

HR: 0,19 (0,09 – 0,39)

Ảnh hưởng lên khoảng QTc

Không ghi nhận tác dụng kéo dài khoảng QTc ở nam và nữ giới khỏe mạnh trên 50 tuổi.

2. Đặc tính dược động học

▪ Hấp thu và sinh khả dụng

Rivaroxaban được hấp thu nhanh, với nồng độ tối đa (C_{max}) sau 2-4 giờ uống thuốc.

Rivaroxaban hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường uống và sinh khả dụng đường uống cao (80 – 100%) với viên 10 mg, bất kể uống thuốc ở tình trạng đói/no. Việc sử dụng thuốc cùng với thức ăn không làm ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max} của rivaroxaban ở liều 10 mg. Xarelto viên 10 mg có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem phần “Liều dùng và cách dùng”). Do mức độ hấp thu giảm, sinh khả dụng đường uống của viên Xarelto 20 mg uống lúc đói chỉ đạt 66%. Khi uống Xarelto 20 mg cùng với thức ăn làm tăng AUC trung bình 39% so với khi uống thuốc vào lúc đói, cho thấy thuốc hấp thu hầu như hoàn toàn và có sinh khả dụng đường uống cao (xem phần “Liều dùng và cách dùng”).

Ở tình trạng no, sự hấp thu của viên Xarelto 10 mg, 15 mg, 20 mg tỷ lệ thuận với liều dùng.

Tính biến thiên trong dược động học của rivaroxaban vừa phải với tính biến thiên giữa các cá thể (CV%) trong giới hạn từ 30% đến 40%. Sự hấp thu rivaroxaban tùy thuộc vào vị trí phóng thích thuốc trong đường tiêu hóa. Giảm 29% và 56% AUC và C_{max} được so sánh đối với viên thuốc được báo cáo khi rivaroxaban nghiền nhỏ được phóng thích trong đoạn gần của ruột non. Sự phơi nhiễm còn giảm thêm khi thuốc được phóng thích trong đoạn xa của ruột non, hay trong đại tràng lên. Tránh dùng rivaroxaban xa với dạ dày có thể dẫn đến giảm sự hấp thu và sự phơi nhiễm liên quan đến thuốc.

Tính sinh khả dụng (AUC và C_{max}) có thể so sánh đối với rivaroxaban 20 mg nghiền ra dùng cho đường uống trộn với nước táo hay dịch treo trong nước và dùng qua ống thông dạ dày tiếp theo là thức ăn lỏng, được so sánh với uống nguyên viên thuốc. Đặc điểm dược lực học của rivaroxaban có thể dự đoán, tỉ lệ với liều, nên các kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho các liều rivaroxaban thấp hơn.

▪ Phân bố

Gắn kết protein trong huyết tương ở người cao, xấp xỉ khoảng 92% đến 95% với albumin huyết tương là thành phần gắn kết chính. Thể tích phân bố ở mức trung bình với V_{ss} khoảng 50L.

▪ Chuyển hóa và thải trừ

Trong liều rivaroxaban uống vào có khoảng 2/3 liều bị thoái biến theo chuyển hóa, với một nửa sau đó được thải trừ qua thận và một nửa kia bị thải trừ qua đường phân. 1/3 liều dùng còn lại thải trừ trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu, phần lớn qua sự bài tiết chủ động của thận.

Rivaroxaban được chuyển hóa qua các cơ chế CYP 3A4, CYP 2J2 và cơ chế không phụ thuộc CYP. Sự thoái biến do oxyd hóa nhóm morpholinone và thủy phân các liên kết amid là các vị trí chủ yếu của sự biến đổi sinh học. Theo các nghiên cứu *in vitro* thì rivaroxaban là một chất nền của các protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và B crp (protein kháng ung thư vú).

Rivaroxaban ở dạng không đổi 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 đang lưu hành. Độ thanh thải toàn phần của rivaroxaban là khoảng 10 L/h, được xếp vào nhóm thuốc có độ thanh thải thấp. Sự thải trừ rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải khoảng 5-9 giờ ở người trẻ và khoảng 11-13 giờ ở người già.

▪ Bệnh nhân lão khoa

Ở bệnh nhân cao tuổi, nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn ở người trẻ tuổi với giá trị AUC trung bình cao hơn xấp xỉ gấp 1,5 lần, phần lớn do giảm (rõ ràng) độ thanh thải toàn phần và độ thanh thải qua thận (xem phần "Liều dùng và cách dùng").

▪ Giới

Giữa bệnh nhân nam và nữ không có sự khác biệt về dược động học trên lâm sàng (xem phần "Liều dùng và cách dùng").

▪ Cân nặng

Các mức thái cực của cân nặng cơ thể (< 50 kg so với > 120 kg) chỉ có ảnh hưởng nhỏ lên nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (dưới 25%) (xem phần "Liều dùng và cách dùng").

▪ Trẻ em và thanh thiếu niên

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập (xem phần "Liều dùng và cách dùng").

▪ Sự khác biệt về dân tộc

Không có sự khác nhau về dược động học và dược lực học liên quan lâm sàng giữa các bệnh nhân da trắng, người Mỹ gốc Phi, Tây Ba Nha hoặc Bồ Đào Nha, Nhật bản và Trung Quốc (xem phần "Liều dùng và cách dùng").

▪ Suy giảm chức năng gan

Ảnh hưởng của sự suy giảm chức năng gan lên dược động học của rivaroxaban được nghiên cứu trên các đối tượng được phân nhóm theo hệ thống xếp loại Child Pugh, một quy trình chuẩn trong phát triển lâm sàng. Mục đích ban đầu của xếp loại Child Pugh là đánh giá tiên lượng bệnh gan mạn tính, chủ yếu là xơ gan. Ở bệnh nhân dự định dùng thuốc chống đông, điều quan trọng của suy giảm chức năng gan là giảm tổng hợp các yếu tố đông máu bình thường ở gan. Vì điều này chỉ đo được nhờ một trong năm đo lường lâm sàng/hóa sinh trong hệ thống phân loại Child Pugh, nên không có mối tương quan rõ ràng giữa nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân với sự sắp xếp phân loại của hệ thống này. Do đó, quyết định điều trị thuốc chống đông cho bệnh nhân phải độc lập với xếp loại Child Pugh.

Chỉ định Xarelto ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu, dẫn đến nguy cơ chảy máu liên quan lâm sàng (xem phần "Chỉ định").

Ở bệnh nhân xơ gan suy giảm chức năng gan ở mức độ nhẹ (được xếp loại Child Pugh A) dược động học của rivaroxaban chỉ thay đổi nhỏ (trung bình AUC của rivaroxaban tăng 1,2 lần), gần

như tương đương với mức đạt được ở nhóm đối chứng khỏe mạnh. Không ghi nhận thấy sự khác biệt có liên quan về đặc tính dược lực học giữa các nhóm này.

Ở bệnh nhân xơ gan suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình (được xếp loại Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban tăng đáng kể, gấp 2,3 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh do sự thanh thải thuốc giảm đi đáng kể thể hiện bệnh gan rõ rệt. AUC không gắn kết tăng gấp 2,6 lần. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng. Sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa tăng gấp 2,6 lần so với trên người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT tương tự tăng gấp 2,1 lần. PT trong xét nghiệm đông máu toàn bộ đánh giá con đường ngoại sinh bao gồm các yếu tố đông máu VII, X, V, II và I được tổng hợp ở gan. Bệnh nhân suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình thường nhạy cảm hơn với rivaroxaban, dẫn đến đồ thị biểu diễn mối quan hệ Dược động học/Dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ và PT trở nên dốc đứng hơn.

Hiện không có dữ liệu về các bệnh nhân Child Pugh C (xem phần “Liều dùng và cách dùng” “Chống chỉ định”).

▪ Suy giảm chức năng thận

Sự phơi nhiễm của rivaroxaban tăng lên ngược lại với sự giảm chức năng thận được đánh giá qua độ thanh thải creatinin.

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ (CrC: <80-50 mL/phút), trung bình (CrC: <50-30 mL/phút) và nặng (CrC: <30-15 mL/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết thanh (AUC) lần lượt tăng gấp 1,4, 1,5 và 1,6 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh (xem phần “Liều dùng và cách dùng”, “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Sự tăng tác dụng dược lực học tương ứng rõ rệt hơn (xem phần “Liều dùng và cách dùng”, “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa nói chung tăng lần lượt gấp 1,5, 1,9 và 2,0 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh, sự kéo dài PT tương tự tăng tương ứng là gấp 1,3, 2,2 và 2,4 lần. Không có dữ liệu về bệnh nhân có CrC <15 mL/phút.

Khuyến cáo không sử dụng thuốc ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 mL/phút. Nên thận trọng khi sử dụng Xarelto ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng có độ thanh thải creatinin 15-30 mL/phút. (xem phần “Liều dùng và cách dùng”, “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Do bởi bệnh nền, nên những bệnh nhân có suy giảm chức năng thận nặng có nguy cơ tăng cả chảy máu và huyết khối.

3. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu không phải lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt cho người dựa trên các nghiên cứu quy ước về dược lý học an toàn, độc tính với một liều duy nhất, độc tính với ánh sáng, độc tính về di truyền, khả năng sinh ung thư và độc tính sinh sản.

Các tác dụng được quan sát thấy trong những nghiên cứu độc tính liều lặp lại đều chủ yếu là do hoạt tính về dược lực học tăng quá mức của rivaroxaban. Trên chuột, nồng độ IgG và IgA trong huyết tương gia tăng được thấy ở nồng độ phơi nhiễm có liên quan về lâm sàng.

Trên chuột, không thấy có ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản liên quan đến phương thức tác dụng dược lý học của rivaroxaban (chẳng hạn các biến chứng xuất huyết). Độc tính trên phôi thai (mất phôi thai sau khi cấy, sự hóa xương chậm/tiến triển, nhiều đốm sáng màu sắc trên gan) và tần suất xuất hiện (incidence) các dị tật thường gặp cũng như các thay đổi của nhau thai được quan sát thấy ở những nồng độ huyết tương có liên quan về lâm sàng. Trong nghiên cứu trước và sau sinh ở chuột, khả năng sống của chuột con giảm được quan sát thấy ở những liều lượng độc đối với chuột mẹ.

Tính tương kỵ

Không rõ

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Điều kiện bảo quản

Không để thuốc ở nhiệt độ trên 30°C.

Quy cách đóng gói

Hộp thuốc bao gồm 1 vỉ x 14 viên

Hướng dẫn sử dụng/ xử lý

Không

*Đề xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ*



Sản xuất bởi: Bayer Pharma AG,
D-51368 Leverkusen, CHLB Đức

Ngày duyệt nội dung tóm tắt sản phẩm: 02/09/2014
Xarelto 15mg, 20mg/CCDS 6/02092014/PI VN01



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng



pte Ltd
=loor