

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

GIẤY TIẾP NHẬN HỒ SƠ THÔNG TIN THUỐC

Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế

Đã tiếp nhận hồ sơ đăng ký thông tin thuốc số: **161101QC**

Của: **Văn phòng đại diện Bayer (South East Asia) Pte. Ltd. tại TP. Hồ Chí Minh**

Địa chỉ: **Tầng 3, tòa nhà Centre Point, số 106 Nguyễn Văn trỗi, phường 8, Quận
Phú Nhuận, TP. Hồ Chí Minh**

Điện thoại: **083.602 9139**

Đăng ký thông tin thuốc: <https://trungtamthuoc.com/>

Hình thức thông tin thuốc: **Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế**

Số giấy tiếp nhận: **0518/16/QLD-TT**

Ngày nhận đủ hồ sơ hợp lệ: **10/03/2017**

Hà Nội, ngày 15 tháng 3 năm 2017

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Tất Đạt



Xarelto®
(Rivaroxaban 15mg, 20mg)

THUỐC KHÁNG ĐÔNG ĐƯỜNG UỐNG ỨC CHẾ YẾU TỔ Xa Hiệu quả trong

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.

Điều trị Huyết Khối Tĩnh Mạch Sâu (DVT) và Thuyên Tắc Phổi (PE), phòng ngừa DVT và PE tái phát.

THÀNH PHẦN: Xarelto 15 mg, 20mg: Mỗi viên nén bao phim có chứa 15 mg, 20mg rivaroxaban. **CHỈ ĐỊNH:** Xarelto được chỉ định: 1. 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. 2. 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: 1. Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ (SPAF): 20mg ngày 1 lần. Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (CrCl): < 50 -30 ml/phút, liều khuyến cáo là 15mg ngày 1 lần. 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 vượt trội so với nguy cơ chảy máu. 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. 2. 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. 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. 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 gần đây) và thời gian điều trị dài hạn 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 mỗi 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. Cần tiếp tục điều trị kéo dài chừng nào mà nguy cơ gây đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân vẫn còn. **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 $\leq 2,5$. **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 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 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. **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 trong 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. **Cách dùng:** Dùng đường uống, nên được uống cùng với thức ăn. Viên Xarelto nghiền ra phải được dùng với một lượng nước nhỏ, có thể được cho qua ống thông dạ dày. Sau khi uống viên Xarelto 15 mg hay Xarelto 20 mg được nghiền ra, thì nên tiếp ngay sau với thức ăn. **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** Bệnh nhân mắc các bệnh sau đây: bệnh nhân mắc bệnh gan ở mức độ nặng hoặc rối loạn chức năng nặng và nguy cơ chảy máu cao liên quan với việc dùng thuốc; bệnh nhân có các bệnh sau đây: bệnh nhân mắc bệnh gan ở mức độ nặng hoặc rối loạn chức năng nặng và nguy cơ chảy máu cao liên quan với việc dùng thuốc; bệnh nhân mắc bệnh gan ở mức độ nặng hoặc rối loạn chức năng nặng và nguy cơ chảy máu cao liên quan với việc dùng thuốc. **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:** **Nguy cơ xuất huyết:** Bệnh nhân sử dụng Xarelto có nguy cơ xuất huyết cao hơn so với bệnh nhân không sử dụng Xarelto. Nguy cơ xuất huyết cao hơn có thể do các yếu tố sau đây: bệnh nhân mắc bệnh gan ở mức độ nặng hoặc rối loạn chức năng nặng và nguy cơ chảy máu cao liên quan với việc dùng thuốc; bệnh nhân mắc bệnh gan ở mức độ nặng hoặc rối loạn chức năng nặng và nguy cơ chảy máu cao liên quan với việc dùng thuốc; bệnh nhân mắc bệnh gan ở mức độ nặng hoặc rối loạn chức năng nặng và nguy cơ chảy máu cao liên quan với việc dùng thuốc. **Các yếu tố tăng nguy cơ xuất huyết khác:** Tương tự như các thuốc chống đông 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 mạch do mạch máu, chảy máu nội sọ hoặc chảy máu nội gan gần đây, bất thường mạch máu trong tủy sống hoặc trong não, phẫu thuật não, tủy sống hoặc phẫu thuật gần đây, giảm khả năng đông máu do bệnh nhân mắc bệnh gan ở mức độ nặng hoặc rối loạn chức năng nặng và nguy cơ chảy máu cao liên quan với việc dùng thuốc; bệnh nhân mắc bệnh gan ở mức độ nặng hoặc rối loạn chức năng nặng và nguy cơ chảy máu cao liên quan với việc dùng thuốc; bệnh nhân mắc bệnh gan ở mức độ nặng hoặc rối loạn chức năng nặng và nguy cơ chảy máu cao liên quan với việc dùng thuốc. **Gây tê trực thần kinh (ngoại mẫn cảm/tủy sống):** 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:** Chưa có đủ dữ liệu cho thấy Xarelto 20 mg (15 mg ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc nặng) đem lại sự chống đông đầy đủ ở những bệnh nhân này. **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 nhện 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 nhện mạch phổi do độ an toàn và hiệu quả của Xarelto chưa được chứng minh. **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) do tăng nguy cơ chảy máu. Tuy nhiên, thuốc chống nấm nhóm azol như fluconazol ít có ảnh hưởng lên sự phân phối của rivaroxaban hơn và có thể được dùng đồng thời. **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. Do các dữ liệu lâm sàng còn hạn chế, nên thận trọng khi sử dụng Xarelto ở các bệnh nhân có CrCl < 30 ml/phút. Không khuyến cáo sử dụng Xarelto ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng vì không có các dữ liệu lâm sàng ở các bệnh nhân này. **Phụ nữ ở độ tuổi sinh sản:** Chỉ nên sử dụng Xarelto ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản chỉ khi cần thiết và chỉ khi có biện pháp tránh thai hiệu quả. **TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:** Tương tác được đề cập ở đây bao gồm: Rivaroxaban tương tác 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 Polycationic Protein (P gp) / protein kháng ung thư vú (Bcrp). Dùng đồng thời Xarelto và thuốc chống nấm nhóm azole như ketoconazol (400 mg ngày 1 lần) hoặc thuốc ức chế protease HIV như ritonavir (600 mg ngày 2 lần) - chất ức chế CYP 3A4 và P-gp mạnh, dẫn đến tăng đáng kể nồng độ rivaroxaban trong huyết tương cùng với sự tăng đáng kể tác dụng dược lực học của thuốc. Erythromycin làm tăng nồng độ rivaroxaban huyết tương ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ và trung bình so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời. Dùng đồng thời Xarelto với chất cảm ứng CYP 3A4 và P-gp mạnh như rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's Wort dẫn đến giảm đáng kể nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. **Tương tác được liệt kê:** Các thuốc chống đông: Enoxaparin không tác động đến dược động học của rivaroxaban. Do nguy cơ chảy máu gia tăng, nên cân chú ý bệnh nhân nếu điều trị đồng thời với bất kỳ các thuốc chống đông khác. 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 được đề cập (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. 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 đáng kể. 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 cần thiết (có thể quan sát giá trị INR tăng lên đến 12), trong khi tác dụng lên aPTT, hoạt tính ức chế yếu tố Xa và thrombin nội sinh có khả năng cộng hợp. Không ghi nhận tương tác được đề cập giữa warfarin và Xarelto. **Tương tác với các thông số xét nghiệm:** Các thông số xét nghiệm đông máu (PT, aPTT, Heparin) được cho là có bị ảnh hưởng do phương thức tác dụng của Xarelto. **TÁC DỤNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:** Đã có báo cáo về các trường hợp ngất và chóng mặt và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân gặp phải các phản ứng có hại này không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc. **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:** Do phương thức tác dụng dược lý học, Xarelto có thể đi kèm với tăng nguy cơ chảy máu sâu hoặc nặng 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. 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. Biểu chứng xuất huyết thường được biểu hiện như yếu cơ, tái nhợt, chóng mặt, 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 tim, có thể là hậu quả của thiếu máu. Các biểu chứng từ thủ 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 thuyên tắc động. 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, ROCKET, I ROCKET, MAGELLAN, ATLAS và EINSTEIN [DVT/PE/Extension]). Hay gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$): thiếu máu, chảy máu mắt, chảy máu mũi, chảy máu đường tiêu hóa, đau dạ dày ruột và đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, nôn, sốt, phù ngoại vi, giảm sức lực và năng lượng chung, chảy máu hậu phẫu, dùng đồng, tăng nồng độ các transaminase, đau ở chi, chóng mặt, đau đầu, xuất huyết đường tiêu hóa, suy thận (bao gồm tăng creatinine máu, tăng ure máu), chảy máu mắt, ho ra máu, ngứa (bao gồm cả những trường hợp ngứa toàn thân ít gặp), phát ban, bầm tím, xuất huyết tại da và dưới da, hạ huyết áp, tử máu, ít gặp ($\geq 1/1.000$ tới $< 1/100$): tăng tiểu cầu nguyên phát, nhịp tim nhanh, khô miệng, cảm giác không khỏe, phù tại chỗ, bất thường chức năng gan, phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, vết thương lâu lành, tăng nồng độ bilirubin, tăng nồng độ phosphatase kiềm trong máu, tăng LDH, tăng lipase, tăng amylase, tăng GTT, tử máu khắp, chảy máu não và nội sọ, ngất, mất ngủ. Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ tới $< 1/1.000$): phù tại chỗ, giá vàng da, phình mạch, tăng nồng độ bilirubin liên hợp (cùng hoặc không cùng tăng ALT), xuất huyết cơ. Các khảo sát sau khi đưa thuốc ra thị trường: phù mạch và phù do đi ứ đọng đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường ở một số bệnh nhân. **NHÀ SẢN XUẤT:** Bayer Pharma AG, D-51368 Leverkusen, CHLB Đức. **NHÀ ĐĂNG KÝ:** Bayer (South East Asia), Pte., Ltd. - Singapore. **NHÀ NHẬP KHẨU:** Công ty cổ phần Dược Liệu Trung Ương 2, TP.HCM. **TÀI LIỆU THAM KHẢO:** 1. Thông tin kê toa Xarelto được Cục Quản lý Dược duyệt. Xarelto 15mg, 20mg/CCDS 6/02092014/PI VN01

Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế: xxxxx/xx/QLD-TT, Ngày xx tháng xx năm xxxx, in tài liệu ngày: xx tháng xx năm xxxx

