

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: **Xarelto**

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



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.

DUNG: Liều dùng: 1. Dừng dùng thuốc và chuyển tác mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ (SPAIF): 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 Xarello nên được tiếp tục trong thời gian dài với liều điều trị thích hợp để phòng ngừa và chuyển tác mạch toàn thân là vượt trội so với nguy cơ chảy máu. Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc thì nên uống Xarello 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 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 5 mg trong chế độ điều trị hai lần mỗi ngày (1-21), nên uống Xarello ngay lập tức để đảm bảo đủ 30 mg Xarello mỗi ngày. Trong trường hợp này có thể uống hai viên Xarello 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 Xarello 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 đợt tái phát và chuyển tác mạch toàn thân vẫn còn. **Chuyển từ kháng Vitamin K (VKA) sang Xarello:** Với bệnh nhân điều trị dự phòng đợt tái phát và chuyển tác mạch toàn thân, nên ngừng việc điều trị VKA và bắt đầu với Xarello khi chi 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 Xarello khi chi số INR ≤ 2,5. **Chuyển từ Xarello sang các thuốc kháng Vitamin K:** Có khả năng chống đông không đầy đủ trong thời gian chuyển tiếp từ Xarello sang VKA. Cần lưu ý rằng Xarello có thể góp phần làm tăng chi số INR. Ở bệnh nhân chuyển từ Xarello sang VKA, nên sử dụng đồng thời Xarello và VKA cho tới khi chi số INR > 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 Xarello và VKA, nên kiểm tra chi số INR trước liều kế tiếp của Xarello nhưng phải sau 24 giờ so với liều trước đó. Khi ngừng sử dụng Xarello, tiến hành xét nghiệm INR 24 giờ sau liều cuối cùng để có kết quả tin cậy. **Chuyển từ các thuốc chống đông đường tiêu hóa sang Xarello:** Ở bệnh nhân hiện đang sử dụng thuốc chống đông đường tiêu hóa, ngừng sử dụng các thuốc chống đông đường tiêu hóa và nên bắt đầu uống Xarello 0 đến 2 giờ trước lần dùng tiếp theo của thuốc tiêu hóa (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 Xarello sang các thuốc chống đông đường tiêu hóa:** Ngừng uống Xarello và bắt đầu liều đầu tiên của thuốc chống đông đường tiêu hóa vào thời điểm dừng liều Xarello tiếp theo. **Cách dùng:** Dùng đường uống, nên dùng uống cùng với thức ăn. Viên Xarello nên nghiền ra phải dùng với một lượng nước nhỏ, có thể được cho vào ống thông da dày. Sau khi uống viên Xarello 15 mg hay Xarelto 20 mg được nghiền ra, thì nên tiếp ngay sau với thức ăn. **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** Bệnh nhân mắc các vấn đề về rivaroxaban hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, bệnh nhân đang chảy máu liên quan lâm sàng (như chảy máu nội sọ), suy huyết tĩnh mạch, bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng hoặc có chỉ số đánh giá bệnh nhân tăng cao. **Chẩn đoán:** Chẩn đoán dựa trên các xét nghiệm lâm sàng và xét nghiệm thực nghiệm. **Chẩn đoán:** Chẩn đoán dựa trên các xét nghiệm lâm sàng và xét nghiệm thực nghiệm. **CẢM ỨNG ẢO, TÁC DỤNG**

các cao như bệnh nhân xa gần với xếp loại mild Pugh B và C. Phụ nữ có thai và cho con bú vì dữ liệu trên các đối tượng này chưa được thiết lập.

CANH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Nguy cơ xuất huyết: Bệnh nhân sử dụng Xarello phải được quản sát cẩn thận đối với các dấu hiệu chảy máu. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng những chứng bệnh có giá tăng nguy cơ xuất huyết. Phải ngừng dùng Xarello nếu có xuất huyết xảy ra. Trong những nghiên cứu lâm sàng, những chảy máu nghiêm trọng (như chảy máu cam, mũi, tiêu hóa, nội sinh đục) và thiếu máu thường được thấy nhiều hơn trong thời gian điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Vì vậy, người 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.

Các yếu tố xuất huyết khác: Tương tự như các thuốc chống huyết khối khác, cần thận trọng khi sử dụng Xarello 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 vòm màng do mạch máu, chảy máu não; hoặc chảy máu nơi có hoặc chảy máu mới gần đây; bất thường mạch máu trong tủy sống hoặc trong não; phẫu thuật nào, tùy thuộc vào nhận thức của bác sĩ; giảm pH tuần hoàn 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 – đồng 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. Phải tìm vi tử xuất huyết khi hemoglobin hoặc huyết áp giảm không giải thích được.

Phẫu thuật và can thiệp: Nếu ngừng điều trị bằng Xarello tối thiểu 24 giờ trước khi thực hiện phẫu thuật hoặc 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 cân nhắc của can thiệp. Nên bắt đầu sử dụng lại Xarello sau phẫu thuật hoặc can thiệp 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 thần kinh (ngoi màng cứng/tủy sống): Nên cân nhắc nguy cơ và lợi ích tiềm tàng trước khi can thiệp trực tiếp kinh ở bệnh nhân đã hoặc sắp dùng kháng đông để dự phòng huyết khối. Không nên rút ống thông ngoi màng cứng sớm hơn 18 giờ sau lần uống Xarello cuối. Nên uống Xarello sớm nhất là 6 giờ sau khi rút bỏ ống thông. Nếu có sang chấn, thì Xarello nên được uống chậm lại 24 giờ.

Bệnh nhân thay van tim nhân tạo: Chưa có dữ liệu cho thấy Xarello 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. Những bệnh nhân bị thuyên tắc phổi (PE) có huyết động học không ổn định hoặc bệnh nhân cần làm tâm huyết khối hay thủ thuật lấy bỏ vật nhén mạch phổi: Xarello 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 nhén mạch phổi do an toàn và hiệu quả của Xarello chưa được chứng minh.

Thuốc dùng đồng thời: Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Xarello 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 phơi nhiễm 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 Xarello 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 Xarello ở các bệnh nhân có CrCl <30 mL/phút. Không khuyến cáo sử dụng Xarello ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng vì không có các dữ liệu lâm sàng ở các bệnh nhân này.

Phụ nữ có độ tuổi sinh sản: Chưa có dữ liệu về Xarello

Các 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:** Cần thận sử dụng Xarelto ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản khi có biện pháp tránh thai hiệu quả. **TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG THUỐC KHÁC:** **Tương tác được dự đoán:** 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 vận thụ vận (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 được lưu ý 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 cầm cứng ứng CYP 3A4 và P-gp mạnh như rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's Wort dẫn đến giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. **Tương tác được lưu ý:** Các thuốc chống đông: Enoxaparin không tác động đến được 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 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 tiểu 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 và 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 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. Không ghi nhận tương tác được động học giữa warfarin và Xarelto. **Tương tác có thể 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 LÂM XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:** Đã có báo cáo về các

trường hợp ngất và choáng vàng và có thể có ảnh hưởng lên 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 được lý học, Xarelto có thể đi kèm với tăng nguy cơ chảy máu sau 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. Bệnh chứng xuất huyết thường được biểu hiện như yếu cơ, tái nhợt, choáng vàng, đau đầu hoặc sưng không giải thích được, khó thở và sốt không giải thích được. Trong một vài trường hợp, khi nhận được các triệu chứng thiếu máu cục bộ lim như đau ngực hoặc cơn đau thắt ngực, có thể là hậu quả của thiếu máu. Các biến 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 chống đông. Tất cả các phản ứng có hại của thuốc trong quá trình điều trị được báo cáo trên các bệnh nhân trong thí nghiệm lâm sàng pha III (RECORD 1-4, GOG, ROCKET, I, ROCKET, MAGELLAN, ATLAS và EINSTEIN (DVT/PE/Extension)). Hay gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$): thiếu máu, chảy máu mũi, chảy máu nướu răng, xuất huyết tiêu hóa, đau da dày ruột và đau bụng, khó thở, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, nôn, sốt, phù ngoại vi, giảm sức lực và năng lượng chung, chảy máu hậu phẫu, đung đỏ, tăng nồng độ các transaminase, đau ở chi, choáng vàng, đau đầu, xuất huyết đường niệu-sinh, suy thận (bao gồm tăng creatinine máu, tăng ure máu), chảy máu cam, ho ra máu, ngứa (bao gồm cả những trường hợp ngứa toàn thân khi gặp), phát ban, bầm tím, xuất huyết từ da và dưới da, ho huyết đờ, ho máu. It gặp ($\geq 1/1.000$ tới $< 1/100$): tăng tiểu cầu nguyên phát, nhíp tim nhanh, khó miệng, cảm giác không khỏe, phù tại chỗ, bất thường chức năng gan, phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, vết thương xuất tiết, tăng nồng độ bilirubin, tăng nồng độ phosphatase kiềm trong máu, tăng LDH, tăng lipase, tăng amylase, tăng GTT, tụ máu khớp, chảy máu não và nội sọ, ngất, mất daya. 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 tăng ALT), xuất huyết cơ. Các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường: phù mạch và phù do dị ứng đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường ở kem theo thời gian với thời gian sử dụng Xarelto. **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 về Xarelto được các Quản lý Dược duyệt, Xarelto 15mg, 20mg/CCDS 6/02092014/PI/VN01

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

