

PMR 84769843 (67/00)

Euroscala: **Cyan, Magenta, Schwarz, Yellow,**

Pantone: 266

Batch = Số lô SX/ Batch:

Date of manufacture = NSX/MFD

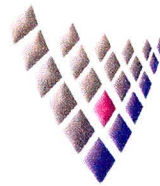
Expiry date = HD/EXP:

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC 7405  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
Lần đầu: 20/.../.../2015.



# Xarelto® 10 mg

film-coated tablets  
**Rivaroxaban**



NSX/MFD



Open here



**10** film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 10 mg Rivaroxaban.  
Medicinal product subject to medical prescription.  
For oral use. Read enclosed leaflet before use.

Bayer Pharma AG,  
51368 Leverkusen, Germany

84769843  
60/32/90

Keep out of the reach and sight of children.

Bayer

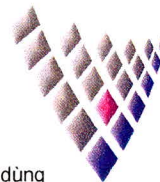
Rx Thuốc bán theo đơn



# Xarelto® 10 mg

Mỗi viên chứa Rivaroxaban 10 mg

SDK:  
Bảo quản dưới 30°C  
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định,  
các thông tin khác: đề nghị xem trong  
tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.  
Đề xa tầm tay trẻ em.  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



Số lô SX/ Batch: HD/EXP:

**Xarelto® 10 mg**  
Rivaroxaban  
10 film-coated tablets  
viên nén bao phim

**10** viên nén bao phim

Hộp 1 vỉ x 10 viên

**Xarelto® 10 mg**  
Rivaroxaban

**10** viên nén bao phim

SX tại: **Bayer Pharma AG,**  
51368 Leverkusen, CHLB Đức  
DNNK: Cty CP Dược liệu TW2,  
TP Hồ Chí Minh

Bayer (South East Asia) Pte Ltd.  
63 Chulia Street  
OCBC Centre East, 14<sup>th</sup> Floor  
Singapore 049514

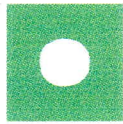
PMR 84769843 Braille:

xarelto  
#10 mg

17405

**Xarelto**

04



Braille representation of the word 'Xarelto'.

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

PMR 85951335 (SF/00) Pantone Black  
PHZ 001572 (329,67 mm = 99,9%)

Charge  
Batch

Số lô SX/Batch:

Verfalldatum  
Expiry date

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

Số lô SX/Batch:

Số lô SX/Batch:

Số lô SX/Batch:

Số lô SX/Batch:

Số lô SX/Batch:

Số lô SX/Batch:

Số lô SX/Batch:

Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)  
85951335



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



Xarelto® 10 mg  
film-coated tablets  
Rivaroxaban 10 mg  
Bayer Pharma AG  
(Đức)



HD/EXP:

HD/EXP:

HD/EXP:

HD/EXP:

HD/EXP:

HD/EXP:

HD/EXP:

RxThuốc bán theo đơn



**Xarelto®**

Rivaroxaban 10 mg

**Bayer Pharma AG**

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Nếu cần thông tin xin hỏi ý kiến Bác sĩ.*

### Thành phần

#### Hoạt chất

1 viên nén có chứa 10 mg rivaroxaban.

#### Tá dược

Cellulose vi tinh thể, Croscarmellose natri, Hypromellose 5 cP, Lactose Monohydrat, Magiê Stearat, Natri lauryl sulfat

#### Vỏ bao phim

Oxide sắt đỏ, Hypromellose 15 cP, Macrogol 3350, Titan dioxide

### Các đặc tính dược lý học

#### Các đặc tính dược lực học

##### ► Cơ chế tác dụng

Rivaroxaban là một chất ức chế chọn lọc cao và trực tiếp yếu tố Xa dùng theo đường uống.

Sự hoạt hoá yếu tố X thành yếu tố Xa (FXa) thông qua các con đường nội sinh và ngoại sinh giữ vai trò trung tâm trong dòng thác đông máu.

##### ► Tác dụng dược lực học

Sự ức chế hoạt tính của Yếu tố Xa phụ thuộc liều đã được quan sát thấy trên người. Thời gian Prothrombin (PT) bị ảnh hưởng lệ thuộc theo liều rivaroxaban sử dụng có tương quan chặt chẽ với các nồng độ huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu dùng Neoplastin để thử. Các thuốc thử khác có thể cho các kết quả khác nhau. Kết quả cho PT được tính theo giây, bởi vì chỉ số INR (Tỉ lệ chuẩn hoá quốc tế) chỉ được định chuẩn và có giá trị đối với coumarin và không thể sử dụng cho bất cứ thuốc chống đông khác. Ở những bệnh nhân trải qua đại phẫu chỉnh hình, tỉ lệ 5/95 đối với PT (Neoplastin) 2 – 4 giờ sau khi uống thuốc (tức là thời gian đạt tác dụng tối đa) trong giới hạn từ 13 tới 25 giây.

Thời gian hoạt hoá 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. Hoạt tính đối kháng Yếu tố Xa cũng bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban; tuy nhiên hiện chưa có chuẩn để đánh giá.

Không cần thiết phải theo dõi các tham số đông máu trong quá trình điều trị với Xarelto.

##### ► Độ an toàn và hiệu quả lâm sàng

Ngăn ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân đại phẫu thuật chỉnh hình ở hai chi dưới.

Chương trình nghiên cứu lâm sàng rivaroxaban được thiết kế để chứng minh hiệu quả của Xarelto trong phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE), nghĩa là huyết khối tĩnh mạch sâu đoạn gần và đoạn xa (DVT) và nghẽn mạch phổi (PE) ở những bệnh nhân trải qua đại phẫu thuật chỉnh hình ở hai chi dưới. Hơn 9.500 bệnh nhân (7.050 bệnh nhân phẫu thuật thay toàn bộ khớp háng và 2.531 bệnh nhân phẫu thuật thay toàn bộ khớp gối) đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng pha III mù đôi, ngẫu nhiên có đối chứng, chương trình nghiên cứu RECORD.

Xarelto 10 mg một lần mỗi ngày bắt đầu sau phẫu thuật 6 giờ trở đi được so sánh với enoxaparin 40 mg một lần mỗi ngày bắt đầu trước phẫu thuật 12 giờ

Trong cả 3 nghiên cứu pha III (xem bảng 1), rivaroxaban làm giảm đáng kể tỉ lệ tổng VTE (bất kỳ DVT có triệu chứng hay phát hiện qua chụp tĩnh mạch, PE không tử vong hoặc tử vong) và VTE nghiêm trọng (DVT đoạn gần, PE không tử vong và tử vong liên quan đến VTE), các tiêu chí đánh giá hiệu quả chính và phụ được định trước. Hơn nữa trong cả 3 nghiên cứu, tỉ lệ VTE có triệu chứng (DVT có triệu chứng, PE không tử vong và tử vong liên quan VTE) ở bệnh nhân nhóm điều trị Xarelto thấp hơn so với nhóm điều trị bằng enoxaparin.

Tiêu chí an toàn chính là chảy máu trầm trọng xảy ra với tỉ lệ có thể so sánh ở hai nhóm bệnh nhân sử dụng Xarelto 10 mg và enoxaparin 40 mg.

Bảng 1: Kết quả về độ an toàn và hiệu quả từ các nghiên cứu lâm sàng pha III

Dân số nghiên cứu	Nghiên cứu RECORD 1 4541 bệnh nhân phẫu thuật thay toàn bộ khớp háng			Nghiên cứu RECORD 2 2509 bệnh nhân phẫu thuật thay toàn bộ khớp háng			Nghiên cứu RECORD 3 2531 bệnh nhân phẫu thuật thay toàn bộ khớp gối		
	Rivaroxaban 10 mg 1lần/ ngày 35 ± 4 ngày	Enoxaparin 40 mg 1lần/ ngày 35 ± 4 ngày	p	Rivaroxaban 10 mg 1lần/ ngày 35 ± 4 ngày	Enoxaparin 40 mg 1lần/ ngày 12 ± 2 ngày	p	Rivaroxaban 10 mg 1lần/ ngày 12 ± 2 ngày	Enoxaparin 40 mg 1lần/ ngày 12 ± 2 ngày	p
<b>Tổng VTE</b>	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
<b>Tỉ lệ VTE nghiêm trọng</b>	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
<b>VTE có triệu chứng</b>	6 (0,4%)	11 (0,7%)	0,22	3 (0,4%)	15 (1,7%)	0,004	8 (1,0%)	24 (2,7%)	0,005
<b>Chảy máu trầm trọng</b>	6 (0,3%)	2 (0,1%)	0,17	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,00	7 (0,6%)	6 (0,5%)	0,788

Phân tích các kết quả gộp từ các thử nghiệm pha III đã củng cố thêm các dữ liệu thu được trong các nghiên cứu riêng biệt về mức độ giảm tổng VTE, VTE nghiêm trọng và VTE có triệu chứng khi sử dụng Xarelto 10 mg một lần mỗi ngày so sánh với enoxaparin 40 mg một lần mỗi ngày.

- ▶ Các dân số bệnh nhân đặc biệt
  - ▷ Khác biệt về dân tộc (xem phần “Đặc tính dược động học”)
  - ▷ Người cao tuổi/giới tính (xem phần “Đặc tính dược động học”)
  - ▷ Các loại cân nặng khác nhau (xem phần “Đặc tính dược động học”)
  - ▷ Suy gan (xem phần “Đặc tính dược động học”)
  - ▷ Suy thận (xem phần “Đặc tính dược động học”)

#### Các đặc tính dược động học

- ▶ Hấp thu và sinh khả dụng

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

Sự hấp thu theo đường uống của rivaroxaban là gần như hoàn toàn và sinh khả dụng đường uống khá cao (80 - 100%) đối với liều thuốc viên 10 mg, bất kể điều kiện nhịn đói/ hay đã ăn.

Dùng đồng thời với thức ăn không làm ảnh hưởng tới AUC hay  $C_{max}$  của rivaroxaban ở liều 10mg. Viên Xarelto 10 mg có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem phần “Liều lượng và cách dùng”).

Tính biến thiên về dược động học của rivaroxaban ở mức vừa phải với tính biến thiên giữa các cá thể (CV%) giới hạn từ 30% đến 40%.

Trong trường hợp dùng rivaroxaban qua con đường khác (ví dụ nghiền thuốc ra và đưa qua ống thông dạ dày), tránh đưa rivaroxaban đến đoạn xa hơn dạ dày vì điều này sẽ làm giảm sự hấp thu và phơi nhiễm thuốc

Tính sinh khả dụng (AUC và  $C_{max}$ ) tương tự đối với viên rivaroxaban 20 mg nghiền ra và trộn vào nước sốt táo hoặc nước dùng đường uống qua ống thông dạ dày tiếp theo sau đó là bữa ăn lỏng so với uống toàn viên thuốc. Do đặc tính dược động học tương ứng với liều có

thể dự đoán được của rivaroxaban, nên tính sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho liều rivaroxaban thấp hơn.

► Phân bố

Thuốc gắn kết cao với protein huyết tương người, khoảng 92% tới 95%, chủ yếu với thành phần albumin. Thể tích phân bố ở mức vừa phải với giá trị  $V_{ss}$  khoảng 50L.

► Chuyển hoá và thải trừ

Khoảng 2/3 liều rivaroxaban uống vào bị thoái biến do chuyển hoá, sau đó một nửa sẽ được thải trừ qua thận và phần còn lại qua phân. 1/3 liều dùng được thải trừ trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu, chủ yếu qua bài tiết tích cực ở thận.

Rivaroxaban được chuyển hoá nhờ CYP3A4, CYP2J2, và cơ chế độc lập với CYP. Sự thoái biến do oxid hóa phân nửa morpholinone và thủy phân các liên kết amide là các vị trí sinh chuyển hoá chính. Dựa trên các nghiên cứu in vitro, rivaroxaban là chất nền của protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và Bcrp (protein đối kháng ung thư vú).

Rivaroxaban dạng không bị chuyển hoá là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người không có chất chuyển hoá tuần hoàn chủ yếu hoặc có hoạt tính nào. Với độ thanh thải cơ thể khoảng 10 l/h, có thể xếp rivaroxaban vào nhóm các thuốc thanh thải chậm. Sự thải trừ của rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán hủy từ 5 đến 9 giờ ở người trẻ tuổi và từ 11 đến 13 giờ ở người cao tuổi.

► Người cao tuổi

Nồng độ thuốc trong huyết tương bệnh nhân cao tuổi cao hơn so với ở bệnh nhân trẻ tuổi với các giá trị AUC trung bình cao hơn khoảng 1,5 lần, chủ yếu là do giảm độ thanh thải qua thận và toàn phần (xem phần "Liều lượng và cách dùng").

► Giới tính

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

► Cân nặng

Những bệnh nhân ở những thái cực trọng lượng cơ thể khác nhau (<50 kg so với >120 kg) chỉ có ảnh hưởng rất ít đến nồng độ thuốc rivaroxaban trong huyết tương (< 25%) (xem phần "Liều lượng và cách dùng").

► Trẻ em (từ lúc sinh ra cho tới 16 hoặc 18 tuổi tùy thuộc luật ở nước sở tại)

Chưa xác định được hiệu quả và tính an toàn cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi (xem phần "Liều lượng và cách dùng").

► Chủng tộc khác nhau

Không có sự khác biệt trên lâm sàng giữa các dân tộc người da trắng, Mỹ -Phi, Tây ban nha và Bồ đào nha, Nhật bản hay Trung quốc liên quan đến dược động học và dược lực học của thuốc (xem phần "Liều lượng và cách dùng").

► Suy gan

Ảnh hưởng của suy gan tới dược động học của rivaroxaban đã được nghiên cứu trên các bệnh nhân được phân loại theo xếp loại Child Pugh, một quy trình chuẩn trong nghiên cứu phát triển về lâm sàng. Mục đích cơ bản của xếp loại Child Pugh là để đánh giá tiên lượng của bệnh gan mạn tính, chủ yếu là xơ gan. Ở những bệnh nhân được dự định điều trị chống đông, thì khía cạnh quan trọng của suy gan là giảm tổng hợp các yếu tố đông máu bình thường tại gan. Do vấn đề này chỉ được đánh giá thông qua một trong số 5 chỉ số lâm sàng/sinh hoá cấu thành hệ thống phân loại Child Pugh, nên nguy cơ chảy máu của bệnh nhân có thể không tương quan chặt chẽ tới cách thức xếp loại này. Vì vậy quyết định điều trị chống đông cho bệnh nhân sẽ độc lập với mức độ xếp loại Child Pugh.

Xarelto chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu dẫn tới các nguy cơ chảy máu trên lâm sàng.

Bệnh nhân xơ gan với tổn thương gan nhẹ (phân loại Child Pugh A) chỉ bị thay đổi rất ít về dược động học của rivaroxaban (AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,2 lần), gần như có thể so sánh với nhóm chứng khỏe mạnh. Không nhận thấy có sự khác biệt về đặc tính dược lực học giữa các nhóm này.

Ở bệnh nhân xơ gan với tổn thương gan trung bình (phân loại Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban tăng lên đáng kể, gấp 2,3 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh, do độ thanh thải của thuốc bị giảm đáng kể, cho thấy bệnh gan nghiêm trọng. AUC của phần thuốc tụt do tăng lên 2,6 lần. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan nặng.

Sự ức chế hoạt tính của yếu tố Xa tăng lên với hệ số 2,6 khi so sánh với người tình nguyện khoẻ mạnh, sự kéo dài thời gian PT cũng tăng lên tương tự với hệ số 2,1. Bệnh nhân suy gan trung bình nhạy cảm hơn với rivaroxaban, dẫn tới mối tương quan PK/PD giữa nồng độ thuốc và PT tăng dốc đứng hơn.

Hiện không có dữ liệu trên bệnh nhân Child Pugh C (xem phần "Liều lượng và cách dùng", "Chống chỉ định").

► Suy thận

Sự phơi nhiễm rivaroxaban tăng lên, tương quan nghịch đảo với sự suy giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua độ thanh thải creatinine.

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ (CrC ≤ 80-50 mL/phút), trung bình (CrC từ 50-30 mL/phút) hoặc nặng (CrC từ 30-15 mL/phút), nồng độ rivaroxaban huyết tương (AUC) tăng lên gấp 1,4; 1,5 và 1,6 lần so với trên người tình nguyện khoẻ mạnh (xem phần "Liều lượng và cách dùng", "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Sự tăng tương ứng của hiệu quả dược lực học rõ ràng hơn (xem phần "Liều lượng và cách dùng", "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa hoặc nặng, hoạt tính ức chế yếu tố Xa nói chung tăng lên với hệ số tương ứng là 1,5; 1,9 và 2,0 khi so sánh với người tình nguyện khoẻ mạnh; kéo dài PT cũng tăng tương tự với hệ số tương ứng là 1,3; 2,2 và 2,4.

Không có dữ liệu trên bệnh nhân với CrC <15 mL/phút.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <15 ml/phút. Sử dụng thận trọng Xarelto trên bệnh nhân suy thận nặng có độ thanh thải creatinine 15-30 ml/phút (xem phần "Liều lượng và cách dùng", "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

### Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Đánh giá về mức độ an toàn tiền lâm sàng trong các dữ liệu từ nghiên cứu quy ước và thích hợp về dược lý học an toàn, và độc tính của liều đơn và lặp lại, tính độc gen, tính độc do ánh sáng, và tính gây ung thư và tính độc đối với sinh sản cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt đối với con người.

Không có độc tính đặc hiệu cho cơ quan đối với thuốc chống đông được giám sát thử nghiệm với những liều cao nhất (150mg/kg trong tất cả nghiên cứu trên động vật không phải loài gặm nhấm).

### Chỉ định

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

### Liều lượng và cách dùng

► Cách sử dụng

Dùng đường uống

► Liều khuyến cáo thông thường

Liều khuyến cáo để phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong đại phẫu thuật chỉnh hình là một viên nén 10 mg hàng ngày.

► Thời gian điều trị

Sau khi tiến hành đại phẫu khớp háng, bệnh nhân phải được điều trị trong 5 tuần.

Sau khi tiến hành đại phẫu khớp gối cần phải điều trị trong 2 tuần.

► Cách dùng thuốc và khoảng cách liều

Một viên nén 10 mg Xarelto uống một lần mỗi ngày.

Xarelto 10 mg có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Liều khởi đầu nên được dùng trong vòng 6-10 giờ sau phẫu thuật, với điều kiện tình trạng cầm máu đã được thiết lập.

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

Viên Xarelto được nghiền ra có thể cho qua ống thông dạ dày. Phải đặt ống thông dạ dày trước khi dùng Xarelto. Viên thuốc nghiền ra phải được cho vào một lượng nước nhỏ đổ qua ống thông, sau đó dội thêm nước (xem phần 'Đặc tính dược động học').

► **Quên liều**

Nếu bệnh nhân quên một liều thuốc, phải uống liều Xarelto 10 mg ngay khi nhớ ra và ngày hôm sau phải tiếp tục uống thuốc một lần mỗi ngày như lúc trước.

► **Thông tin bổ sung cho bệnh nhân đặc biệt**

▷ *Bệnh nhân suy giảm chức năng 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 những bệnh nhân xơ gan với xếp loại Child Pugh B và C (xem phần "Chống chỉ định").

▷ *Bệnh nhân suy giảm chức năng thận*

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

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 50 – 80 ml/ phút) hoặc suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinine 30 – 49 ml/phút).

▷ *Chuyển đổi từ các chất đối kháng vitamin K (VKA) sang Xarelto*

Khi bệnh nhân chuyển đổi từ VKA sang Xarelto, các giá trị INR sẽ tăng giả tạo sau khi uống Xarelto. INR này không có giá trị để đo hoạt tính chống đông của Xarelto, và vì vậy, không nên sử dụng (xem phần 'Tương tác với các sản phẩm thuốc khác và các dạng tương tác khác').

▷ *Chuyển đổi từ Xarelto sang các chất đối kháng vitamin K (VKA)*

Trong quá trình chuyển đổi từ Xarelto sang VKA, có thể xảy ra tình trạng kháng đông không đầy đủ. Cần đảm bảo tình trạng kháng đông đầy đủ, liên tục trong bất kỳ quá trình chuyển đổi sang thuốc kháng đông thay thế. Cần lưu ý rằng Xarelto có thể góp phần vào việc làm cho giá trị INR tăng lên.

Đối với các bệnh nhân chuyển đổi từ Xarelto sang VKA, thì 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 Xarelto và VKA, thì không nên xét nghiệm INR trước 24 h (sau liều dùng Xarelto trước đó nhưng trước liều dùng Xarelto tiếp theo). Một khi Xarelto bị gián đoạn, có thể tiến hành xét nghiệm INR với mức độ đáng tin cậy trong 24 h sau liều dùng cuối cùng (xem các phần 'Tương tác với các sản phẩm thuốc khác và các dạng tương tác khác'.)

▷ *Chuyển đổi từ các thuốc kháng đông dạng tiêm sang Xarelto*

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

▷ *Chuyển đổi từ Xarelto sang các thuốc kháng đông dạng tiêm*

Ngừng dùng Xarelto và chuyển sang dùng liều đầu tiên thuốc kháng đông đường tiêm vào thời gian mà đáng lẽ sẽ dùng liều Xarelto tiếp theo.

▷ *Trẻ em (từ trẻ sơ sinh tới 16 hoặc 18 tuổi tùy theo luật của nước sở tại)*

Chưa xác định được hiệu quả và tính an toàn cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Do vậy, không nên dùng Xarelto cho trẻ dưới 18 tuổi.

▷ *Người cao tuổi*

Không cần hiệu chỉnh liều theo lứa tuổi (xem phần "Đặc tính dược động học").

▷ *Giới tính*

Không cần chỉnh liều theo giới tính

▷ *Cân nặng*

Không cần chỉnh liều theo cân nặng cơ thể

▷ *Chủng tộc khác nhau*

Không phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân thuộc các chủng tộc khác nhau



## Chống chỉ định

Xarelto chống chỉ định ở bệnh nhân quá mẫn với rivaroxaban hoặc bất cứ thành phần nào của chế phẩm (xem “Đặc tính bào chế”).

Xarelto chống chỉ định cho bệnh nhân đang chảy máu nghiêm trọng trên lâm sàng (ví dụ chảy máu trong sọ não, chảy máu đường tiêu hoá).

Xarelto chống chỉ định 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 bao gồm những bệnh nhân xơ gan với xếp loại Child Pugh B và C.

Xarelto chống chỉ định ở các bệnh nhân có tổn thương hoặc có bệnh lý, nếu được xem là một nguy cơ chảy máu nghiêm trọng. Điều này có thể bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, xuất hiện khối u ác tính với nguy cơ chảy máu cao, gần đây có tổn thương não hoặc cột sống, gần đây có phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt, xuất huyết nội sọ gần đây, được biết hoặc nghi ngờ giãn tĩnh mạch thực quản, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch máu hoặc các bất thường mạch máu lớn trong cột sống hoặc nội sọ.

Xarelto chống chỉ định ở các bệnh nhân dùng phối hợp với các thuốc chống đông như heparins không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, vv...), các dẫn xuất heparin (fondaparinux, vv...), thuốc chống đông dạng uống (warfarin, dabigatran etexalate, apixaban, vv...), trừ các trường hợp đặc biệt trong liệu trình chuyển đổi thuốc kháng đông (xem mục *Liều lượng và cách dùng*) hoặc khi UFH được sử dụng ở liều cần thiết để duy trì catheter động hoặc tĩnh mạch trung tâm mở.

Chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban trên phụ nữ có thai. Các dữ liệu trên động vật cho thấy Xarelto qua được hàng rào rau thai. Vì vậy chống chỉ định dùng Xarelto trong suốt thai kỳ (xem “Phụ nữ có thai và cho con bú”, “Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng”).

Chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban cho phụ nữ cho con bú. Các dữ liệu trên động vật cho thấy Xarelto bài tiết vào sữa mẹ. Vì vậy chỉ sử dụng Xarelto khi ngừng cho con bú (xem “Phụ nữ có thai và cho con bú”, “Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng”).

## Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng

### ► Các thuốc dùng đồng thời

Không sử dụng Xarelto cho các bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống nấm nhóm azole tác dụng toàn thân (ví dụ ketoconazole) hoặc các thuốc chống HIV ức chế protease (ví dụ ritonavir). Các thuốc này ức chế mạnh cả CYP 3A4 và P-gp. Vì vậy có thể làm tăng nồng độ Xarelto trong huyết tương (trung bình cao gấp khoảng 2,6 lần) tới mức có thể gây tăng nguy cơ chảy máu trên lâm sàng (xem “*Tương tác với các thuốc khác hoặc các dạng tương tác khác*”).

Thuốc chống nấm nhóm azole-fluconazole, một chất ức chế CYP3A4 vừa phải, tuy nhiên ít có tác dụng hơn trên sự phơi nhiễm Xarelto và có thể được điều trị phối hợp (xem phần *tương tác với sản phẩm thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

### ► Suy thận

Thận trọng khi sử dụng Xarelto cho bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30-50 ml/phút) có sử dụng đồng thời các thuốc có thể làm tăng nồng độ Xarelto trong huyết tương (xem “*Tương tác với các thuốc khác hoặc các dạng tương tác khác*”).

Nồng độ Xarelto huyết tương có thể tăng lên đáng kể ở bệnh nhân suy thận nặng (trung bình gấp 1,6 lần), dẫn tới tăng nguy cơ chảy máu.

Do còn chưa có đầy đủ dữ liệu lâm sàng, cần thận trọng khi sử dụng Xarelto cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30 -15 mL/phút (xem phần “Đặc tính dược động học”).

Không có số liệu lâm sàng về sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <15 mL/phút). Vì vậy không khuyến cáo sử dụng Xarelto cho các bệnh nhân này. (xem “*Liều dùng và cách dùng*”, “*Đặc tính dược động học*”).

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

Đều đặn tiến hành kiểm tra thực thể bệnh nhân, quan sát kỹ dẫn lưu vết mổ và định kỳ định lượng hemoglobin.

► **Phẫu thuật gãy xương khớp háng**

Xarelto chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng can thiệp ở bệnh nhân phẫu thuật gãy cổ xương đùi. Vì vậy, rivaroxaban không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân này.

► **Nguy cơ chảy máu**

Cũng giống như các thuốc chống huyết khối khác, Xarelto cần được sử dụng hết sức thận trọng ở bệnh nhân có tăng các nguy cơ chảy máu như:

- ▷ rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải
- ▷ tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được
- ▷ bệnh loét đường tiêu hoá đang tiến triển
- ▷ bệnh mạch võng mạc do mạch máu
- ▷ chứng giãn phế quản hoặc tiền sử xuất huyết phổi

Cần thận trọng ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ảnh hưởng tới sự cầm máu như các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc các thuốc chống huyết khối khác. Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loét đường tiêu hóa nên xem xét đến điều trị phòng ngừa thích hợp (xem "*Tương tác với các thuốc khác hoặc các dạng tương tác khác*").

Bất cứ trường hợp tụt giảm hemoglobin hoặc giảm huyết áp nào không giải thích được cần phải tìm ra vị trí chảy máu.

*Gây mê trực thần kinh não tủy (ngoài màng cứng/tủy sống)*

Khi tiến hành gây mê trực thần kinh não tủy (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống ở bệnh nhân có sử dụng thuốc chống huyết khối để dự phòng biến chứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sẽ có nguy cơ bị khối máu tụ ở tủy sống hoặc ngoài màng cứng dẫn tới chứng liệt kéo dài.

Nguy cơ của các biến chứng này thậm chí còn tăng lên khi đặt catheter ngoài màng cứng hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc có ảnh hưởng tới sự cầm máu. Nguy cơ cũng tăng lên khi bị chấn thương hoặc chọc dò lặp lại tủy sống/ngoài màng cứng.

Cần thường xuyên theo dõi ở bệnh nhân những dấu hiệu và triệu chứng suy giảm thần kinh (ví dụ như tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng bàng quang và đại tràng). Nếu phát hiện có suy giảm thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị kịp thời ngay cho bệnh nhân.

Bác sĩ cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi can thiệp vào trực thần kinh não tủy ở bệnh nhân có dùng thuốc chống đông hoặc phải dùng thuốc chống đông để ngăn ngừa huyết khối.

Không được rút catheter ngoài màng cứng sớm hơn 18 tiếng đồng hồ kể từ lần cuối cùng dùng Xarelto.

Nên sử dụng Xarelto sớm nhất là 6 giờ sau khi rút catheter.

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

- **Liều khuyến cáo trước và sau thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật khác ngoài phẫu thuật chỉnh hình khớp háng và khớp gối**

Nếu cần phải có phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn, cần ngừng Xarelto 10mg trước can thiệp ít nhất 24 giờ, nếu có thể và dựa trên quyết định lâm sàng của bác sĩ.

Nếu không thể trì hoãn thủ thuật, cần đánh giá nguy cơ tăng chảy máu so với mức độ khẩn cấp của can thiệp.

Sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, cần tiếp tục dùng lại Xarelto càng sớm càng tốt khi tình trạng lâm sàng cho phép và khi cầm máu được thiết lập theo quyết định của bác sĩ điều trị (xem mục "*Dược động học*").

- **Người cao tuổi**

Nguy cơ xuất huyết có thể tăng theo độ tuổi.

- **Phụ nữ có khả năng mang thai**

Chỉ sử dụng Xarelto cho phụ nữ có khả năng mang thai có áp dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả.

- **Thông tin về tá dược**

Vì sản phẩm này có chứa lactose nên bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp với dung nạp lactose hoặc galactose (ví dụ như thiếu hụt Lapp lactase hoặc giảm hấp thu glucose-galactose) không nên dùng Xarelto (xem phần Thành phần)

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

### ► Tương tác dược động học

Rivaroxaban được thải trừ chủ yếu theo đường cytochrome P450 (CYP 3A4, CYP 2J2) qua trung gian chuyển hóa tại gan và bài tiết qua thận ở dạng không đổi, liên quan tới hệ thống vận chuyển P-glycoprotein (P-gp) / protein đối kháng ung thư vú (Bcrp)

#### ▷ *Ức chế CYP*

Rivaroxaban không ức chế CYP 3A4 hoặc bất cứ đồng phân CYP chủ yếu nào khác.

#### ▷ *Cảm ứng CYP*

Rivaroxaban không gây cảm ứng CYP 3A4 hoặc bất cứ đồng phân CYP chủ yếu nào khác.

#### ▷ *Ảnh hưởng tới rivaroxaban*

Sử dụng đồng thời Xarelto với các thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và P-gp, có thể dẫn tới giảm thải trừ thuốc qua cả gan và thận, do đó sẽ làm tăng đáng kể nồng độ và thời gian tác dụng của thuốc.

Sử dụng đồng thời Xarelto và thuốc chống nấm nhóm azole là ketoconazole (400 mg một lần/ngày), một thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và P-gp, làm AUC trung bình ở trạng thái cân bằng của Xarelto tăng lên 2,6 lần và làm  $C_{max}$  trung bình tăng lên 1,7 lần, đồng thời tác dụng dược lực cũng tăng lên đáng kể.

Dùng đồng thời Xarelto với ritonavir, thuốc chống HIV nhóm ức chế protease (600 mg, 2 lần/ngày), một thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và P-gp, giá trị trung bình của AUC và  $C_{max}$  của Xarelto, tương ứng tăng lên 2,5 và 1,6 lần, tác dụng dược lực của thuốc cũng tăng lên đáng kể.

Vì vậy không khuyến cáo sử dụng Xarelto cho các bệnh nhân đang đồng thời sử dụng theo đường toàn thân các thuốc chống nấm azole hoặc các thuốc chống HIV nhóm ức chế protease (*xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng"*).

Người ta cho rằng các chất có hoạt tính khác chỉ ức chế một trong các đường thải trừ rivaroxaban, hoặc là CYP 3A4 hoặc là P-gp, sẽ làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương đến một mức độ ít hơn.

Clarithromycin (500 mg, 2lần/ngày), cũng được coi là một thuốc ức chế mạnh CYP 3A4 và ức chế P-gp ở mức trung bình, làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,5 lần và  $C_{max}$  tăng 1,4 lần. Sự tăng này cũng gần với biên độ biến thiên bình thường của các giá trị AUC và  $C_{max}$  nên được cho là không có ý nghĩa lâm sàng.

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

Trên những đối tượng bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ, erythromycin (500 mg 3 lần/ngày) làm tăng 1,8 lần giá trị trung bình AUC của rivaroxaban và 1,6 lần  $C_{max}$  khi so sánh với đối tượng bệnh nhân chức năng thận bình thường không sử dụng thuốc đồng thời. Trên những đối tượng bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng 2 lần giá trị trung bình AUC và 1,6 lần  $C_{max}$  khi so sánh với đối tượng bệnh nhân chức năng thận bình thường không sử dụng thuốc đồng thời (*xem mục "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng"*).

Fluconazole (400 mg mỗi ngày một lần), được coi như chất ức chế CYP 3A4 vừa phải, làm tăng gấp 1,4 lần AUC trung bình và tăng 1,3 lần  $C_{max}$  trung bình của rivaroxaban. Sự gia tăng này là trong biên độ biến thiên bình thường của AUC,  $C_{max}$  và được coi như không có nghĩa lâm sàng (*xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng"*).

Dùng đồng thời Xarelto và rifampicin, một thuốc gây cảm ứng CYP 3A4 và P-gp mạnh, 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 mạnh CYP 3A4 khác (ví dụ phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone hay St. John's Wort) cũng có thể làm giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương.

Sự giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương được coi là không có thích đáng về mặt lâm sàng đối với những bệnh nhân điều trị bằng Xarelto 10mg 1 lần/ngày để phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) sau phẫu thuật theo chương trình chỉnh hình khớp háng và khớp gối.

## Tương tác dược lực học

### Nhóm thuốc kháng đông

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

### NSAIDs/thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

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

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

Clopidogrel (liều khởi đầu 300 mg, sau đó duy trì với liều 75 mg) không gây ra tương tác dược động học (với Xarelto 15mg). Tuy nhiên, trên một phân nhóm bệnh nhân có thấy tăng thời gian chảy máu không tương quan đến kết tập tiểu cầu, nồng độ P-selectin hay các mức độ thụ thể GPIIb / IIIa (xem phần “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

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

### Wafarin

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

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

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

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

### ► Thức ăn và các chế phẩm từ sữa

Xarelto 10 mg có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem phần “Đặc tính Dược động học”).

### ► Tương tác với các thông số xét nghiệm

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

## Phụ nữ có thai và cho con bú

### ► Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của Xarelto trên phụ nữ mang thai.

Trên chuột và thỏ rivaroxaban cho thấy có độc tính đáng kể cho mẹ với các thay đổi rau thai liên quan đến cơ chế tác dụng của thuốc, (ví dụ biến chứng chảy máu) dẫn đến độc tính sinh sản. Không xác định được khả năng gây quái thai nguyên phát. Do nguy cơ chảy máu nội sinh và bằng chứng cho thấy Xarelto qua được rau thai, nên chống chỉ định sử dụng Xarelto cho phụ nữ mang thai (xem phần “Chống chỉ định” và “Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng”).

### ► Phụ nữ có khả năng mang thai

Chỉ sử dụng Rivaroxaban cho các phụ nữ có khả năng mang thai có áp dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

### ► Phụ nữ cho con bú

Chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của Xarelto trên phụ nữ cho con bú. Ở chuột, rivaroxaban được bài tiết vào sữa.

Vì vậy, chỉ sử dụng Xarelto sau khi đã ngừng cho con bú (xem phần “*Chống chỉ định*” và “*Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*”).

### **Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và điều khiển máy móc**

Ngất và chóng mặt đã được báo cáo và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và điều khiển máy móc (xem 'Các tác dụng không mong muốn'). Bệnh nhân gặp những tác dụng ngoại ý này không nên lái xe hoặc điều khiển máy móc.

### **Các tác dụng không mong muốn**

*Tóm tắt hồ sơ tính 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, Xarelto có thể đi kèm với tăng nguy cơ chảy máu tiềm ẩn hoặc rõ ràng từ bất kỳ mô và cơ quan có thể dẫn đến thiếu máu hậu xuất huyết. Nguy cơ chảy máu có thể tăng trong một số các nhóm bệnh nhân, ví dụ bệnh nhân tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được và/hoặc dùng đồng thời thuốc ảnh hưởng đến sự cầm máu (xem phần cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Các dấu hiệu, triệu chứng, và mức độ nghiêm trọng (bao gồm cả kết quả tử vong) sẽ thay đổi theo vị trí và mức độ hay phạm vi chảy máu và/hoặc thiếu máu (xem phần 'quá liều / Xử trí chảy máu').

Biến chứng xuất huyết có thể biểu hiện như suy yếu, tái xanh, choáng váng, nhức đầu hoặc sưng tấy, khó thở và sốc không giải thích được. Trong một số trường hợp là một hậu quả của thiếu máu, các triệu chứng của thiếu máu cục bộ tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được quan sát.

Các biến chứng thứ cấp đã biết đến của việc chảy máu nghiêm trọng như hội chứng khoang và suy thận do giảm tưới máu đã được báo cáo cho Xarelto. Do đó, khả năng xuất huyết nên được xem xét trong việc đánh giá các điều kiện trong bất cứ bệnh nhân điều trị thuốc chống đông máu nào.

Bảng tần suất các tác dụng ngoại ý

Các tần suất của ADRs báo cáo với Xarelto được tóm tắt trong bảng dưới đây. Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Tần suất được xác định như sau:

Rất phổ biến ( $\geq 1 / 10$ ), Phổ biến ( $\geq 1 / 100$  đến  $< 1 / 10$ ), Không phổ biến ( $\geq 1 / 1,000$  đến  $< 1 / 100$ ), Hiếm gặp ( $\geq 1 / 10,000$  đến  $< 1 / 1,000$ ),

**Bảng 1:** Tất cả các phản ứng thuốc trong thời gian điều trị được báo cáo ở những bệnh nhân trong các nghiên cứu giai đoạn III (cộng dồn từ RECORD 1-4, ROCKET, J ROCKET, MAGELLAN, ATLAS và EINSTEIN (DVT/PE/Extension)).

<b>Phân loại hệ thống cơ quan (MedDRA)</b>	<b>Phổ biến</b>	<b>Không phổ biến</b>	<b>Hiếm gặp</b>
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Thiếu máu (bao gồm cả các thông số xét nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu (bao gồm tăng số tiểu cầu) <sup>A</sup>	
Rối loạn tim		Nhịp tim nhanh	

Phân loại hệ thống cơ quan (MedDRA)	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm gặp
Rối loạn mắt	Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)		
Rối loạn tiêu hoá	Chảy máu nướu răng Xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng) Đau bụng và dạ dày ruột, Khó tiêu Buồn nôn Táo bón <sup>A</sup> Tiêu chảy Nôn mửa <sup>A</sup>	Khô miệng  D	
Rối loạn chung và bệnh tại chỗ uống thuốc	Sốt <sup>A</sup> Phù ngoại vi Giảm sức lực và năng lượng (bao gồm cả mệt mỏi và suy nhược)	cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu)	phù cục bộ <sup>A</sup>
Rối loạn gan-mật		Chức năng gan bất thường	Vàng da
Rối loạn hệ thống miễn dịch		Phản ứng dị ứng Viêm da dị ứng	
Thương tích, ngộ độc và các biến chứng sau thủ thuật	xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật, và xuất huyết vết thương) đụng dập	Dịch tiết ra từ vết thương <sup>A</sup>	Giả phình mạch
Các xét nghiệm	Tăng transaminasa	Tăng bilirubin Tăng phosphatase kiềm trong máu <sup>A</sup> Tăng LDH <sup>A</sup> Tăng lipase <sup>A</sup> Tăng amylase <sup>A</sup> Tăng GGT <sup>A</sup>	
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Đau ở đầu chi <sup>A</sup>	Chảy máu trong khớp	Chảy máu cơ
Rối loạn hệ thần kinh	Choáng váng Nhức đầu	Xuất huyết nội sọ và não sự bất tỉnh	
Rối loạn thận và tiết niệu	xuất huyết đường tiết niệu sinh dục (bao gồm cả tiểu máu và rong kinh <sup>B</sup> ) Suy thận (bao gồm tăng creatinine máu, tăng urê tăng) <sup>A</sup>		
Rối loạn đường hô hấp	Chảy máu cam ho ra máu		

Phân loại hệ thống cơ quan (MedDRA)	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa (bao gồm cả trường hợp không phổ biến của bệnh ngứa toàn thân) Phát ban Bầm xuất huyết dưới da Xuất huyết ở da và dưới da	Chứng mày đay  A	
Rối loạn mạch	Hạ huyết áp Tụ máu		

<sup>A</sup> quan sát sau phẫu thuật chỉnh hình chi dưới.

<sup>B</sup> Quan sát thấy trong điều trị VTE rất phổ biến ở phụ nữ <55 tuổi

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

<Sự mô tả thuật ngữ ADR được dựa trên MedDRA phiên bản 13,0>

### 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 dị 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 khi sử dụng thuốc.*

### Quá liều

Một số ít trường hợp quá liều lên đến 600 mg đã được báo cáo không có biến chứng chảy máu hoặc phản ứng bất lợi khác. Do sự hấp thu bị hạn chế, nên hiệu quả ở mức tối đa mà không có thêm sự gia tăng phơi nhiễm trong huyết tương trung bình có thể xảy ra ở liều trên điều trị 50 mg hoặc cao hơn.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban. Việc sử dụng than hoạt tính làm giảm hấp thu trong trường hợp quá liều Xarelto có thể được xem xét. Do rivaroxaban gắn với protein huyết tương cao nên có thể không thẩm tách được.

### Xử trí chảy máu

Nếu một biến chứng chảy máu xảy ra ở bệnh nhân đang dùng rivaroxaban, thì cần trì hoãn việc uống thuốc tiếp theo hoặc cần ngưng điều trị thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán hủy khoảng 5 đến 13 giờ. Xử trí cho từng cá nhân tùy theo mức độ nghiêm trọng và vị trí xuất huyết. Điều trị triệu chứng thích hợp có thể được sử dụng khi cần thiết, chẳng hạn như nén ép cơ học (ví dụ như, đối với chảy máu cam nặng), cầm máu phẫu thuật với các thủ thuật kiểm soát chảy máu, truyền dịch và hỗ trợ về huyết động học, các sản phẩm máu (hồng cầu lắng hoặc huyết tương đông lạnh tươi, tùy thuộc vào tình trạng thiếu máu hoặc bệnh đông máu đi kèm) hoặc tiểu cầu.

Nếu chảy máu không thể kiểm soát được bằng các biện pháp trên, thì dùng một chất thay đổi tiền đông máu đặc hiệu cần được xem xét, chẳng hạn như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin cô đặc được hoạt hóa (APCC), hoặc tái tổ hợp yếu tố VIIa (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện nay kinh nghiệm lâm sàng còn rất hạn chế với việc sử dụng các sản phẩm này trên những người đang dùng Xarelto (xem mục “Dược lực học”).

Protamine sulfate và vitamin K sẽ không được xem là có ảnh hưởng đến hoạt tính chống đông máu của rivaroxaban.

Kinh nghiệm còn hạn chế với axit tranexamic và không có kinh nghiệm với axit aminocaproic và aprotinin ở người dùng Xarelto. Không có lý do khoa học cho lợi ích cũng như kinh nghiệm với desmopressin cầm máu toàn thân trên những người dùng Xarelto.

**Điều kiện bảo quản thuốc**

Dưới 30°C

**Hạn dùng**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Dạng trình bày**

Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim

P<sub>1</sub>

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn của Bác sĩ.  
Để thuốc xa tầm tay trẻ em.*

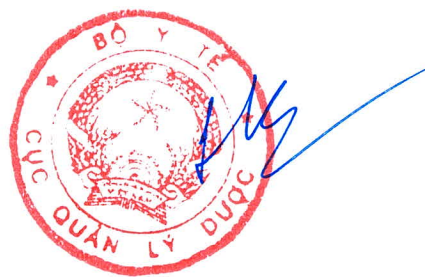
**Nhà sản xuất:**

**Bayer Pharma AG**, -51368 Leverkusen, CHLB Đức

**Ngày duyệt lại nội dung:**

*Xarelto 10mg/CCDS9/020914/PI Vn02*

Ltd  
or



TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Phạm Thị Vân Hạnh*