

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

 Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VIÊN NÉN BAO PHIM

## ENOCLOG

“Để xa tâm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

## THÀNH PHẦN

|                                   | ENOCLOG 10 mg                                                                                                                                                                                                                                   | ENOCLOG 15 mg                  | ENOCLOG 20 mg                   |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Hoạt chất:</b>                 | Rivaroxaban 10 mg                                                                                                                                                                                                                               | Rivaroxaban 15 mg              | Rivaroxaban 20 mg               |
| <b>Tá dược:</b><br>Vừa đủ 1 viên. | $\beta$ -Cyclodextrin, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, PVP K30, microcrystalline cellulose 101, crospovidon, opadry white II (polyvinyl alcohol, titan dioxyd, polyethylen glycol, talc), iron oxide red. |                                |                                 |
| <b>Dạng bào chế</b>               | Viên nén bao phim                                                                                                                                                                                                                               | Viên nén bao phim              | Viên nén bao phim               |
| <b>Mô tả sản phẩm</b>             | Viên nén tròn, bao phim màu hồng.                                                                                                                                                                                                               | Viên nén dài, bao phim màu đỏ. | Viên nén tròn, bao phim màu đỏ. |

## CHỈ ĐỊNH

Dùng ở người lớn từ 18 tuổi trở lên.

**Viên nén bao phim ENOCLOG 10 mg** được chỉ định điều trị trong trường hợp:

- Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân trưởng thành trải qua phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối tự chọn.
- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và tắc mạch phổi (PE), và phòng ngừa DVT và PE tái phát ở người lớn.

**Viên nén bao phim ENOCLOG 15 mg và ENOCLOG 20 mg** được chỉ định điều trị trong trường hợp:

- Ngăn ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân trưởng thành bị rung tâm nhĩ không do van tim với một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ như: suy tim sung huyết, tăng huyết áp, trên 75 tuổi, đái tháo đường, tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua.
- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và tắc mạch phổi (PE), và phòng ngừa DVT và PE tái phát ở người lớn.

## LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Viên nén bao phim ENOCLOG có 3 hàm lượng **ENOCLOG 10 mg** (rivaroxaban 10 mg), **ENOCLOG 15 mg** (rivaroxaban 15 mg) và **ENOCLOG 20 mg** (rivaroxaban 20 mg).

## Liều dùng

*Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân:*

Liều khuyến cáo là 20 mg rivaroxaban x 1 lần/ngày, đây cũng là liều tối đa được khuyến nghị.

Điều trị bằng ENOCLOG nên được tiếp tục lâu dài với điều kiện là lợi ích phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân lớn hơn nguy cơ chảy máu.

*Điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa DVT và PE tái phát:*

Liều khuyến cáo cho việc bắt đầu điều trị DVT hoặc PE là 15 mg rivaroxaban x 2 lần/ngày trong 3 tuần đầu tiên, tiếp theo sau là 20 mg rivaroxaban x 1 lần/ngày để tiếp tục điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE, như sau:

- Ngày 1 - 21: Dùng liều 15 mg rivaroxaban x 2 lần/ngày. Liều tối đa hàng ngày: 30 mg.
- Ngày 22 và những ngày sau đó: Dùng liều 20 mg rivaroxaban x 1 lần/ngày. Liều tối đa hàng ngày: 20 mg.

Thời gian điều trị nên được đánh giá cẩn thận về lợi ích điều trị so với nguy cơ chảy máu. Thời gian điều trị ngắn (ít nhất là 3 tháng) nên dựa vào các yếu tố nguy cơ nhất thời (như 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.

Dự phòng DVT và PE tái phát (sau ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE), liều khuyến cáo là 10 mg rivaroxaban x 1 lần/ngày.

Ở những bệnh nhân có nguy cơ tái phát DVT/PE cao (như mắc bệnh kèm phức tạp, DVT hoặc PE đã tái phát khi dự phòng kéo dài bằng 10 mg rivaroxaban x 1 lần/ngày): Cân nhắc dùng liều 20 mg rivaroxaban x 1 lần/ngày.

*Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân trưởng thành trải qua phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối tự chọn:*

Liều khuyến cáo là 10 mg rivaroxaban x 1 lần/ngày. Liều ban đầu nên được sử dụng trong 6 đến 10 giờ sau khi phẫu thuật và đã được cầm máu.

Thời gian điều trị:

- Đối với bệnh nhân trải qua đại phẫu khớp háng, thời gian điều trị là 5 tuần.
- Đối với bệnh nhân trải qua đại phẫu khớp gối, thời gian điều trị là 2 tuần.

*Chuyển từ kháng Vitamin K (VKA) sang ENOCLOG*

Bệnh nhân điều trị dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, nên ngừng việc điều trị VKA và bắt đầu với ENOCLOG khi chỉ số INR  $\leq 3$ .

Bệnh nhân điều trị và dự phòng tái phát DVT, PE, nên ngừng VKA và bắt đầu với ENOCLOG khi chỉ số INR  $\leq 2,5$ .

Khi chuyển từ VKA sang ENOCLOG, chỉ số INR sẽ tăng giả sau khi uống ENOCLOG. Chỉ số INR không có giá trị đo lường hoạt tính chống đông của ENOCLOG, và như vậy không nên sử dụng.

*Chuyển từ ENOCLOG sang các thuốc kháng Vitamin K*

Có khả năng chống đông không đầy đủ trong thời gian chuyển tiếp từ ENOCLOG 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 ENOCLOG có thể góp phần làm tăng chỉ số INR.

Ở bệnh nhân chuyển từ ENOCLOG sang VKA, nên sử dụng đồng thời ENOCLOG 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 ENOCLOG và VKA, nên kiểm tra chỉ số INR trước liều kế tiếp của ENOCLOG nhưng phải sau 24 giờ so với liều trước đó. Khi ngừng sử dụng ENOCLOG, 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 ENOCLOG*

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 ENOCLOG từ 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 ENOCLOG sang các thuốc chống đông đường tiêm*

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

*Bệnh nhân suy thận*

- Không nên sử dụng rivaroxaban ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $< 15$  ml/phút (suy thận nặng).
- Ở những bệnh nhân bị suy thận vừa phải (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) hoặc nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút) áp dụng khuyến cáo liều sau đây:
  - + Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung tâm nhĩ không do van tim, liều khuyến cáo là 15 mg x 1 lần/ngày.
  - + Để điều trị DVT, PE và phòng ngừa DVT và PE tái phát: bệnh nhân nên được điều trị với 15 mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần đầu. Sau đó, liều khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ngày, nên giảm liều từ 20 mg x 1 lần/ngày xuống còn 15 mg x 1 lần/ngày nếu bệnh nhân được đánh giá có nguy cơ chảy máu cao hơn nguy cơ DVT và PE tái phát.
- Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút).
- Khi liều khuyến cáo là 10 mg mỗi ngày một lần, không cần điều chỉnh liều từ liều khuyến cáo.

*Bệnh nhân suy gan:* Chống chỉ định ở 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.

*Người cao tuổi:* Không cần chỉnh liều.

*Trẻ dưới 18 tuổi:* 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, rivaroxaban không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ dưới 18 tuổi.

*Bệnh nhân cần chuyển nhịp*

ENOCLOG 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 ENOCLOG nên được bắt đầu ít nhất 4 giờ trước chuyển nhịp để đảm bảo hiệu quả kháng đông đầy đủ. Nên tìm hiểu xem bệnh nhân có sử dụng ENOCLOG 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.

*SPAF: Những bệnh nhân đã được PCI (can thiệp mạch vành qua da) có đặt stent*

Các bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim, những người được thực hiện PCI có đặt stent nên được dùng liều đã giảm 15 mg rivaroxaban x 1 lần/ngày (hoặc 10 mg rivaroxaban x 1 lần/ngày cho những bệnh nhân suy thận trung bình [CrCl:  $< 30$ -49 ml/phút]) bổ sung vào phác đồ có chất ức chế P2Y12. Phác đồ điều trị này được khuyến cáo trong tối đa là 12 tháng sau khi thực hiện PCI có đặt stent. Sau khi hoàn thành liệu pháp chống kết tập tiểu cầu, nên tăng liều rivaroxaban lên liều chuẩn cho những bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim.

**Cách dùng**

Thuốc nên được uống cùng với thức ăn. Viên nén bao phim ENOCLOG 15 mg và ENOCLOG 20 mg bị mất hiệu quả điều trị khi bệnh nhân uống lúc đói.

Có thể uống viên ENOCLOG 10 mg cùng hoặc không uống cùng thức ăn.

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

Viên ENOCLOG 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 ENOCLOG 15 mg hay ENOCLOG 20 mg được nghiền ra, thì nên tiếp ngay sau với nuôi ăn qua đường ruột.

Nếu quên một liều trong giai đoạn điều trị 15 mg x 2 lần/ngày (ngày 1 - 21), bệnh nhân nên dùng rivaroxaban ngay lập tức để đảm bảo uống 30 mg rivaroxaban mỗi ngày. Trong trường hợp này, hai viên 15 mg có thể được uống cùng một lúc. Bệnh nhân nên tiếp tục dùng 15 mg x 2 lần/ngày theo khuyến cáo vào ngày hôm sau.

Nếu quên một liều trong giai đoạn điều trị mỗi ngày một lần, bệnh nhân nên dùng rivaroxaban ngay lập tức, và tiếp tục vào ngày hôm sau với lượng dùng một lần mỗi ngày theo khuyến cáo. Không nên tăng gấp đôi liều trong cùng một ngày để bù cho liều đã quên.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân mắc cảm với rivaroxaban hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân có nguy cơ chảy máu nghiêm trọng như: loét đường tiêu hóa, xuất hiện khối u ác tính với nguy cơ chảy máu cao, có tổn thương não hoặc cột sống, phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt, xuất huyết nội sọ, 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.
- 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.
- Bệnh nhân dùng phối hợp với các thuốc chống đông như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin...), các dẫn xuất heparin (fondaparinux...), thuốc chống đông dạng uống warfarin, dabigatran etexalate, apixaban...), trừ các trường hợp đặc biệt trong liệu trình chuyển đổi thuốc kháng đông hoặc khi UFH được sử dụng ở liều cần thiết để duy trì việc mở ống thông động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

#### *Nguy cơ xuất huyết*

Bệnh nhân dùng rivaroxaban phải được theo dõi cẩn thận khi có dấu hiệu chảy máu. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng trong những chứng bệnh có gia tăng nguy cơ xuất huyết. Nên ngừng sử dụng rivaroxaban nếu có xuất huyết xảy ra.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, những trường hợp chảy máu niêm mạc (như chảy máu cam, lợi, đường tiêu hóa, tiết niệu) bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc tăng kinh nguyệt) và thiếu máu thường được thấy nhiều hơn trong điều trị bằng thuốc rivaroxaban dài hạn 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.

Một số nhóm bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao cần phải được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của biến chứng chảy máu và thiếu máu sau khi bắt đầu điều trị.

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, như trong quá liều và phẫu thuật cấp cứu.

#### *Các yếu tố xuất huyết khác*

Tương tự các thuốc chống huyết khối khác, rivaroxaban không được khuyến cáo ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao như:

- Rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải.
- Tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát được.
- Bệnh loét đường tiêu hóa đang tiến triển, loét đường tiêu hóa gần đây.
- Bệnh vồng mạc mạch máu 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.

#### *Suy giảm chức năng thận*

Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban có thể tăng đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Rivaroxaban phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút. Không nên sử dụng rivaroxaban ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút.

Rivaroxaban phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận đồng thời sử dụng với thuốc khác làm tăng nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban.

#### *Bệnh nhân thay van tim nhân tạo*

Rivaroxaban không nên sử dụng để điều trị huyết khối ở bệnh nhân mới trải qua thay van động mạch chủ qua đường ống thông. Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo. Do đó, điều trị bằng rivaroxaban không được khuyến cáo cho những bệnh nhân này.

#### *Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid*

Thuốc chống đông máu uống trực tiếp (DOACs) bao gồm cả rivaroxaban không được khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân có tiền sử huyết khối được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid.

*Bệnh nhân bị rung tâm nhĩ không do van tim phải thực hiện PCI có đặt stent*

Dữ liệu lâm sàng từ một nghiên cứu can thiệp với mục đích chính là đánh giá sự an toàn ở những bệnh nhân bị rung tâm nhĩ không do bệnh van tim, có kèm đặt stent. Dữ liệu về hiệu quả trong nhóm bệnh nhân này rất hạn chế.

*Bệnh nhân PE không ổn định huyết động hoặc bệnh nhân cần điều trị tiêu huyết khối hoặc cắt bỏ phổi*

Rivaroxaban không được khuyến cáo thay thế cho heparin không phân đoạn ở những bệnh nhân bị thuyên tắc phổi không ổn định về huyết động hoặc bệnh nhân cần điều trị huyết khối hoặc cắt bỏ phổi do sự an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở các bệnh này.

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

Khi gây tê thần kinh (tủy sống/ngoài màng cứng) 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 có thể tăng lên 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 theo dõi thường xuyên các dấu hiệu và triệu chứng ảnh hưởng trên thần kinh (như tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Trong trường hợp ghi nhận được sự ảnh hưởng trên thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp.

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

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng rivaroxaban 15 mg và 20 mg trong những trường hợp này.

Rút ống thông ngoài màng cứng: ít nhất 18 giờ ở bệnh nhân trẻ tuổi và 26 giờ ở người cao tuổi, sau lần uống rivaroxaban cuối.

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

Nếu có sang thương do chọc dò, rivaroxaban nên được sử dụng chậm lại 24 giờ.

*Phẫu thuật và can thiệp*

Khi cần phải thực hiện thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên dùng ENOCLOG tối thiểu 24 giờ trước khi can thiệp, nếu có thể và dựa trên chẩn đoán 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 ENOCLOG ngay khi có thể, miễn là tình trạng lâm sàng cho phép và quá trình cầm máu đầy đủ đã được thiết lập.

*Phẫu thuật gây xương hông*

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật gây xương hông.

*Khuyến cáo về liều lượng trước và sau khi phẫu thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật ngoài phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối tự chọn*

Nếu cần phải thực hiện phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn, cần ngừng ENOCLOG 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 ENOCLOG 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.

*Tương tác với các sản phẩm thuốc khác*

Việc sử dụng rivaroxaban không được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân bằng thuốc chống nấm nhóm azole (như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) hoặc thuốc ức chế protease HIV (như ritonavir). Các hoạt chất này là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp và do đó có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban (trung bình gấp 2,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với các sản phẩm thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu như các sản phẩm thuốc chống viêm không steroid (NSAID), acid acetylsalicylic và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin (SSRIs, SNRI). Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loét đường tiêu hóa, có thể cân nhắc điều trị dự phòng thích hợp.

*Người cao tuổi*

Tăng tuổi có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

*Phản ứng da liễu*

Các phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì độc hại và hội chứng DRESS, đã được báo cáo trong quá trình giám sát sau sử dụng rivaroxaban. Bệnh nhân thường có nguy cơ cao với các phản ứng này trong giai đoạn sớm của quá trình điều trị. Nên ngưng dùng rivaroxaban khi xuất hiện phát ban da nghiêm trọng (như lan rộng hoặc phỏng rộp) hoặc bất kỳ dấu hiệu mẩn cảm nào khác kết hợp với tổn thương niêm mạc.

## **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

**Phụ nữ có thai**

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban 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 rivaroxaban trong suốt thời gian mang thai.

**Phụ nữ cho con bú**

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban 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 rivaroxaban khi ngừng cho con bú.

## ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Rivaroxaban có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Các phản ứng bất lợi như ngất (không phổ biến) và chóng mặt (phổ biến) đã được báo cáo. Bệnh nhân gặp những phản ứng bất lợi này không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc.

## TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

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).

### *Thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp*

Sử dụng đồng thời rivaroxaban với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 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.

Dùng đồng thời rivaroxaban với thuốc chống nấm toàn thân nhóm azole như ketoconazole (400 mg x 1 lần/ngày) hoặc thuốc ức chế protease HIV như ritonavir (600 mg x 2 lần/ngày) – những chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp, dẫn đến nồng độ đỉnh của rivaroxaban tăng gấp 1,7 lần/1,6 lần và tăng đáng kể tác dụng dược lực học của thuốc, có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, việc sử dụng rivaroxaban không được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với thuốc chống nấm nhóm azole như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc thuốc ức chế protease HIV.

Clarithromycin (500 mg x 2 lần/ngày) - chất ức chế CYP3A4 mạnh và chất ức chế P-gp vừa phải, dẫn đến tăng nồng độ đỉnh của rivaroxaban gấp 1,4 lần. Sự tăng lên gần với tầm biến thiên bình thường của nồng độ đỉnh và được coi là không liên quan về mặt lâm sàng.

Erythromycin (500 mg x 3 lần/ngày) - chất ức chế CYP3A4 và P-gp ở mức độ vừa phải, dẫn đến tăng gấp 1,3 lần nồng độ đỉnh của rivaroxaban ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, và tăng gấp 1,6 lần nồng độ đỉnh ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ. Sự tăng lên gần với tầm biến thiên bình thường của nồng độ đỉnh và được coi là không liên quan về mặt lâm sàng.

Fluconazole (400 mg x 1 lần/ngày) - chất ức chế CYP3A4 vừa phải, dẫn đến tăng gấp 1,3 lần nồng độ đỉnh của rivaroxaban. Sự tăng lên gần với tầm biến thiên bình thường của nồng độ đỉnh và được coi là không liên quan về mặt lâm sàng.

### *Thuốc cảm ứng CYP3A4*

Dùng đồng thời rivaroxaban với Rifampicin - cảm ứng CYP3A4 mạnh, làm giảm tác dụng dược động học của rivaroxaban. Việc sử dụng đồng thời rivaroxaban với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (như phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) cũng có thể dẫn đến giảm nồng độ trong huyết tương của rivaroxaban. Do đó, nên tránh dùng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh trừ khi bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

### *Thuốc chống đông máu*

Sau khi kết hợp sử dụng enoxaparin (40 mg đơn liều) với rivaroxaban (10 mg đơn liều), ghi nhận có tác dụng bổ sung trên hoạt tính ức chế yếu tố Xa nhưng không có bất kỳ tác động bổ sung trên test đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không tác động đến dược động học của rivaroxaban.

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.

### *NSAID/chất 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 rivaroxaban 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.

Sau khi sử dụng đồng thời rivaroxaban 15 mg và naproxen 500 mg, không thấy có sự kéo dài liên quan đến thời gian chảy máu về mặt lâm sàng.

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 acid acetylsalicylic.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với NSAID (bao gồm acid acetylsalicylic) và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu vì những thuốc này thường làm tăng nguy cơ chảy máu.

### *SSRI/SNRI*

Có khả năng bệnh nhân bị tăng nguy cơ chảy máu khi dùng đồng thời rivaroxaban với SSRIs hoặc SNRIs theo như tác dụng đã được báo cáo của các thuốc này trên tiểu cầu.

### *Warfarin*

Việc chuyển đổi cho bệnh nhân từ warfarin (INR 2,0 – 3,0) sang rivaroxaban (20 mg) hoặc từ rivaroxaban (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 rivaroxaban 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 dùng 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 rivaroxaban.

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của rivaroxaban 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 rivaroxaban.

*Thuốc sử dụng đồng thời khác*

Không có tương tác dược động học hay dược lực học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng rivaroxaban phối hợp với midazolam (cơ chất của CYP3A4), digoxin (cơ chất của P-gp), atorvastatin (cơ chất của CYP3A4).

*Thông số xét nghiệm*

Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc liều, thời gian thromboplastin từng phần (aPTT) và HepTest cũng kéo dài phụ thuộc vào liều.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Do phương thức tác dụng dược lý học, sử dụng rivaroxaban có thể làm 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.

Các phản ứng bất lợi sau đây được báo cáo với các tần số tương ứng: *Rất thường gặp* ( $ADR \geq 1/10$ ), *thường gặp* ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ ), *ít gặp* ( $1/1.000 \leq ADR < 1/100$ ), *hiếm gặp* ( $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$ ), *rất hiếm gặp* ( $ADR < 1/10.000$ ) và *không rõ* (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

| Tác dụng không mong muốn                         | <i>Thường gặp</i><br>( $1/100 \leq ADR < 1/10$ )                                                                                                                         | <i>Ít gặp</i><br>( $1/1.000 \leq ADR < 1/100$ )                                         | <i>Hiếm gặp</i> ,<br>( $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$ )                                                              | <i>Rất hiếm gặp</i> , ( $ADR < 1/10.000$ ) | <i>Không rõ</i><br>(không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn) |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Rối loạn hệ thống máu và mạch bạch huyết</b>  | Thiếu máu                                                                                                                                                                | Tăng tiểu cầu (bao gồm số lượng tiểu cầu tăng) <sup>A</sup> , giảm tiểu cầu             |                                                                                                                     |                                            |                                                           |
| <b>Rối loạn tim</b>                              |                                                                                                                                                                          | Nhịp tim nhanh                                                                          |                                                                                                                     |                                            |                                                           |
| <b>Rối loạn mắt</b>                              | Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)                                                                                                                              |                                                                                         |                                                                                                                     |                                            |                                                           |
| <b>Rối loạn đường hô hấp</b>                     | Chảy máu cam, ho ra máu                                                                                                                                                  |                                                                                         |                                                                                                                     |                                            |                                                           |
| <b>Rối loạn tiêu hóa</b>                         | Chảy máu nướu, xuất huyết đường tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau dạ dày và tiêu hóa, khó tiêu, buồn nôn, táo bón <sup>A</sup> , tiêu chảy, nôn <sup>A</sup> | Khô miệng                                                                               |                                                                                                                     |                                            |                                                           |
| <b>Rối loạn gan – mật</b>                        | Tăng transaminase                                                                                                                                                        | Suy gan, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm máu <sup>A</sup> , tăng GGT <sup>A</sup> | Vàng da, Bilirubin liên hợp tăng (có hoặc không kèm theo tăng ALT), ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan) |                                            |                                                           |
| <b>Rối loạn hệ thống miễn dịch</b>               |                                                                                                                                                                          | Phản ứng dị ứng, dị ứng viêm da, phù mạch và phù dị ứng                                 |                                                                                                                     | Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ       |                                                           |
| <b>Rối loạn cơ xương, mô liên kết</b>            | Đau ở tứ chi <sup>A</sup>                                                                                                                                                | Tụ máu khớp                                                                             | Xuất huyết cơ bắp                                                                                                   |                                            | Hội chứng chèn ép khoang thứ phát do chảy máu             |
| <b>Rối loạn chung và bệnh tại chỗ uống thuốc</b> | Sốt <sup>A</sup> , phù ngoại biên, giảm sức mạnh và năng lượng chung (bao gồm mệt mỏi và suy nhược)                                                                      | Cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu)                                                  | Phù cục bộ <sup>A</sup>                                                                                             |                                            |                                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                       |                                                                              |                             |                                                                       |                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Thương tích, ngộ độc và biến chứng sau phẫu thuật</b>                                                                                                                                                                              | Xuất huyết sau phẫu thuật (bao gồm thiếu máu sau phẫu thuật và xuất huyết vết thương), nhiễm trùng, vết thương xuất tiết <sup>A</sup> |                                                                              | Giả phình mạch <sup>C</sup> |                                                                       |                                                                       |
| <b>Rối loạn hệ thần kinh</b>                                                                                                                                                                                                          | Chóng mặt, nhức đầu                                                                                                                   | Xuất huyết não và nội sọ, ngất                                               |                             |                                                                       |                                                                       |
| <b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>                                                                                                                                                                                                     | Xuất huyết đường tiết niệu (bao gồm tiểu máu và rong kinh <sup>B</sup> ), suy thận (bao gồm creatinine máu tăng, urê máu tăng)        |                                                                              |                             |                                                                       | Suy thận/suy thận cấp thứ phát do chảy máu đủ để gây ra giảm tuổi máu |
| <b>Rối loạn da và mô dưới da</b>                                                                                                                                                                                                      | Ngứa (bao gồm các trường hợp hiếm gặp của ngứa toàn thân), phát ban, chàm, xuất huyết tại da và dưới da                               | Mày đay                                                                      |                             | Hội chứng Stevens-Johnson /Hoại tử biểu mô nhiễm độc, hội chứng DRESS |                                                                       |
| <b>Các xét nghiệm</b>                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                       | Tăng LDH <sup>A</sup> , tăng lipase <sup>A</sup> , tăng amylase <sup>A</sup> |                             |                                                                       |                                                                       |
| <b>Rối loạn mạch</b>                                                                                                                                                                                                                  | Hạ huyết áp, tụ máu                                                                                                                   |                                                                              |                             |                                                                       |                                                                       |
| <sup>A</sup> Quan sát sau phẫu thuật chỉnh hình chi dưới<br><sup>B</sup> Quan sát thấy trong điều trị VTE rất phổ biến ở phụ nữ < 55 tuổi.<br><sup>C</sup> Quan sát không thường xuyên trong trị liệu ACS (sau khi can thiệp qua da). |                                                                                                                                       |                                                                              |                             |                                                                       |                                                                       |

#### THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẤP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

**Quá liều:** Các trường hợp quá liều lên đến 600 mg được báo cáo, cho thấy không có các biến chứng chảy máu hoặc các phản ứng có hại khác. Do sự hấp thu bị giới hạn, nên tác dụng trấn 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.

**Cách xử trí:** Hiện chưa có chất giải độc đặc hiệu đối kháng tác dụng dược lực học của rivaroxaban. Có thể sử dụng than hoạt để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban.

**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. 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).

#### CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

##### Dược lực học

**Nhóm dược lý:** Thuốc chống huyết khối, thuốc ức chế trực tiếp yếu tố Xa.

**Mã ATC:** B01AF01

Rivaroxaban là một chất ức chế trực tiếp có tính chọn lọc cao đối với yếu tố Xa có tác dụng qua đường uống.

Sự ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn con đường nội sinh và ngoại sinh của quá trình đông máu, ức chế cả sự hình thành thrombin và sự phát triển của thrombin. Rivaroxaban đã được chứng minh không ức chế thrombin và không có tác dụng trên tiểu cầu.

##### Dược động học

**Hấp thu:** Rivaroxaban được hấp thu nhanh, đạt nồng độ đỉnh 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 sinh khả dụng của rivaroxaban ở liều 10 mg. Viên ENOCLOG 10 mg có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Mức độ hấp thu giảm, sinh khả dụng đường uống của viên ENOCLOG 20 mg uống lúc đói chỉ đạt 66%.

Khi uống ENOCLOG 20 mg cùng thức ăn làm tăng sinh khả dụng của thuốc (AUC trung bình tăng 39%) so với khi uống thuốc vào lúc đói, cho thấy thuốc được hấp thu hầu như hoàn toàn và có sinh khả dụng đường uống cao. Do đó, ENOCLOG 15 mg và ENOCLOG 20 mg nên được uống cùng với thức ăn.

Khi no, sự hấp thu của ENOCLOG 10 mg, ENOCLOG 15 mg và ENOCLOG 20 mg tỷ lệ thuận với liều dùng.

**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 khoảng 50 lít.

**Chuyển hóa và thải trừ:** Rivaroxaban được chuyển hóa ở gan nhờ trung gian cytochrome P450 (CYP 3A4, CYP 2J2). Rivaroxaban chuyển hóa qua quá trình oxy hóa nhóm morpholinone và thủy phân các liên kết amide.

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 nước tiểu và một nửa kia bị thải trừ qua phân. 1/3 liều dùng còn lại thải trừ trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu.

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 của rivaroxaban là khoảng 10 lít/giờ.

Thời gian bán thải của rivaroxaban khỏi huyết tương khoảng 5 - 9 giờ ở người trẻ và khoảng 11 - 13 giờ ở người cao tuổi.

**Người cao tuổi**

Ở bệnh nhân cao tuổi, nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn ở người trẻ tuổi với nồng độ rivaroxaban trong huyết thanh 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.

**Bệnh nhân suy gan**

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan ở mức độ nhẹ (xếp loại Child Pugh A) dược động học của rivaroxaban chỉ thay đổi nhỏ (nồng độ rivaroxaban trong huyết thanh 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 suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình (xếp loại Child Pugh B), nồng độ rivaroxaban trong huyết thanh 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. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng.

**Bệnh nhân suy thận**

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút), trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết thanh lần lượt tăng gấp 1,4, 1,5 và 1,6 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 2 vi, 3 vi, 5 vi, 10 vi x 10 viên.

Hộp 1 chai 30 viên, 60 chai, 100 chai.

**BẢO QUẢN:** Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN:** TCCS.

Sản xuất tại nhà máy:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN**

Lô C16, Đường Số 9, KCN Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP Hồ Chí Minh

TP. Hồ Chí Minh, ngày 19 tháng 09 năm 2022

**Giám Đốc Nhà Máy**  
CÔNG TY  
CỔ PHẦN  
DƯỢC PHẨM  
AN THIÊN  
QUẬN 8, TP. HỒ CHÍ MINH

**DS. Nguyễn Hoàng Phương Thảo**