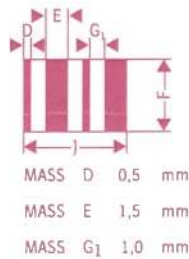


File information	Mandatory in	
	TD	Printfile
Issue date of TD:	30.08.2011	Yes
PPM SKU:	P023214	No
PPM SKU version:	-001	No
Issue date of artwork:	29. MÃR 2012	No
Print colors:	PAN 659 PAN 293 PAN BLACK	No
	PAN 347	Yes
Mat. No. Pack. Site:	300990-01	No
Legend case version:	V3.0 01/JUN/2010 (please do not change or remove it)	Yes



Example  
Technical information  
Control Code Type: Laetus Code

Technical information	
a = Batch No.	b = Expiry date
c = Manufacturing date	d = Price/Sample/Clinic
Technical colors	
BI-Diecut-Legendcase	Free area
	BI-Lacquer-free

Additional Requirements of Packaging site	
Template name: TD-FB_95x37x155_3Px	Index: a
Minimum Fontsize in AW: Spt B1SansNext	







# PRADAXA®

Dabigatran etexilate

## THUỐC DÙNG THEO ĐƠN BÁC SỸ

### Thành phần

1 viên nang chứa 86,48 mg, 126,83 mg hoặc 172,95 mg dabigatran etexilate mesilate tương đương với dabigatran etexilate dạng bazơ 75 mg, 110 mg hoặc 150 mg.

### Tá dược:

Tartaric acid, acacia, hypromellose, dimethicone 350, talc, hydroxypropyl cellulose.

*Vỏ nang HPMC:* Carragenan, potassium chloride, titanium dioxide, Sunset Yellow (E110), Indigo Carmin (E132), hypromellose.

*Mực in:* Shellac, N-butyl alcohol, isopropyl alcohol, industrial methylated spirit, Iron oxide black (E172), nước tinh khiết, propylene glycol.

### Chỉ định

Phòng ngừa tai biến thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (TTHKTM) ở những bệnh nhân người trưởng thành trải qua phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối.

Phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ.

### Liều lượng và cách dùng

Nên uống PRADAXA viên nang cứng với nước, cùng hoặc không cùng với thức ăn.  
Không mở viên nang.

### *Người lớn:*

*Phòng ngừa tai biến thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (TTHKTM) sau phẫu thuật thay thế khớp gối:*  
Nên bắt đầu điều trị với PRADAXA đường uống trong vòng 1-4 giờ sau khi phẫu thuật xong với một viên nang duy nhất (110 mg) sau đó tiếp tục uống 2 viên nang một lần mỗi ngày trong tổng cộng 10 ngày. Nếu việc cầm máu chưa được bảo đảm, nên trì hoãn khởi đầu điều trị. Nếu không bắt đầu dùng thuốc ngay trong ngày tiến hành phẫu thuật, nên bắt đầu điều trị sau đó với 2 viên nang, một lần mỗi ngày.

*Phòng ngừa tai biến thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (TTHKTM) sau phẫu thuật thay khớp háng:*  
Nên bắt đầu điều trị với PRADAXA đường uống trong vòng 1-4 giờ sau khi phẫu thuật xong với một viên nang duy nhất (110 mg) và sau đó tiếp tục với 2 viên nang một lần mỗi ngày trong tổng cộng là 28- 35 ngày. Nếu việc cầm máu chưa được bảo đảm, nên trì hoãn khởi đầu điều trị. Nếu không bắt đầu dùng thuốc ngay trong ngày tiến hành phẫu thuật, nên bắt đầu điều trị sau đó với 2 viên nang, một lần mỗi ngày.

*Phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:*

Liều khuyến cáo dùng hàng ngày của PRADAXA là 300 mg, đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày. Điều trị trong thời gian dài.



*Handwritten signature or mark.*

**Trẻ em:**

PRADAXA chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân <18 tuổi. Không khuyến cáo điều trị PRADAXA ở trẻ em.

**Suy thận:**

Nên đánh giá chức năng thận bằng việc xác định độ thanh thải creatinine (CrCL) trước khi bắt đầu điều trị với PRADAXA để tránh điều trị cho những bệnh nhân suy thận nặng (ví dụ CrCL < 30 mL/phút). Chưa có dữ liệu hỗ trợ cho việc sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine dưới 30 mL/phút); không khuyến cáo điều trị PRADAXA ở nhóm bệnh nhân này (xem “Chống chỉ định”).

Trong khi đang điều trị, chức năng thận nên được đánh giá trong một số trường hợp trên lâm sàng khi nghi ngờ chức năng thận có thể suy giảm hoặc xấu đi (ví dụ giảm thể tích tuần hoàn, mất nước, và với một số thuốc dùng đồng thời, v.v.).

Dabigatran có thể được thẩm phân; Có rất ít kinh nghiệm lâm sàng cho thấy sự có ích của phương pháp này trong các nghiên cứu lâm sàng.

**Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau đại phẫu chỉnh hình:**

Nên giảm liều PRADAXA xuống còn 150 mg một lần mỗi ngày, dùng 2 viên nang 75 mg ở những bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine 30-50 mL/phút).

**Phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:**

Ở những bệnh nhân suy thận trung bình (CrCL 30 - 50 mL/phút), chức năng thận nên được đánh giá ít nhất một năm một lần.

Không cần thiết phải chỉnh liều, bệnh nhân nên điều trị với liều hàng ngày 300 mg dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày.

**Người cao tuổi:**

**Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau đại phẫu chỉnh hình:**

Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng thuốc cho bệnh nhân cao tuổi (>75 tuổi) vẫn còn hạn chế. Nên thận trọng khi điều trị cho đối tượng bệnh nhân này. Liều khuyến cáo là 150 mg mỗi ngày dưới dạng 2 viên nang 75 mg (xem phần “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng” và “Đặc tính dược lý học”).

Do suy giảm chức năng thận có thể thường gặp hơn ở người cao tuổi (>75 tuổi), nên đánh giá chức năng thận bằng việc xác định độ thanh thải creatinine (CrCL) trước khi bắt đầu điều trị với PRADAXA để tránh điều trị cho những bệnh nhân suy thận nặng (tức là CrCL < 30 mL/phút). Chức năng thận cũng nên được đánh giá trong một số tình huống lâm sàng khi có nghi ngờ chức năng thận suy giảm hoặc xấu đi (ví dụ giảm thể tích tuần hoàn, mất nước và với một số thuốc dùng đồng thời, v.v.).

**Phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:**

Do suy giảm chức năng thận có thể thường gặp hơn ở người cao tuổi (>75 tuổi), nên đánh giá chức năng thận bằng việc xác định độ thanh thải creatinine (CrCL) trước khi bắt đầu điều trị với PRADAXA để tránh điều trị cho những bệnh nhân suy thận nặng (tức CrCL < 30 mL/phút). Chức năng thận cũng nên được đánh giá ít nhất mỗi năm một lần ở bệnh nhân điều trị với PRADAXA hoặc thường xuyên hơn trong một số tình huống lâm sàng khi có nghi ngờ chức năng thận suy giảm hoặc xấu đi (ví dụ giảm thể tích tuần hoàn, mất nước và với một số thuốc dùng đồng thời, v.v.).

Bệnh nhân 80 tuổi trở lên nên được điều trị với liều hàng ngày 220 mg dùng đường uống với viên nang cứng 110 mg hai lần mỗi ngày.



Các nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân cao tuổi hơn cho thấy có tăng nồng độ thuốc ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận do tuổi tác.  
Xem thêm phần Liều lượng và cách dùng mục suy thận.

### **Cân nặng:**

Không cần thiết phải chỉnh liều.

### **Sử dụng đồng thời PRADAXA với các chất ức chế mạnh P-glycoprotein, ví dụ amiodarone, quinidine hoặc verapamil:**

*Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau đại phẫu chỉnh hình:*

Nên giảm liều PRADAXA còn 150 mg dùng một lần mỗi ngày với 2 viên nang 75 mg ở những bệnh nhân dùng đồng thời PRADAXA và amiodarone, quinidine hoặc verapamil (xem “Tương tác thuốc”).

Nên tránh việc bắt đầu điều trị với verapamil ở những bệnh nhân sau đại phẫu chỉnh hình mà đang sử dụng PRADAXA. Cũng nên tránh việc bắt đầu điều trị đồng thời PRADAXA với verapamil.

*Phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:*

Không cần thiết phải chỉnh liều, bệnh nhân nên điều trị với liều hàng ngày 300 mg dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày.

### **Bệnh nhân có nguy cơ chảy máu:**

*Phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ.*

Sự xuất hiện của các yếu tố sau có thể làm tăng nguy cơ chảy máu: ví dụ tuổi  $\geq 75$ , suy thận trung bình (CrCL 30-50 mL/phút), điều trị đồng thời với các chất ức chế P-gp mạnh (xem “nhóm bệnh nhân đặc biệt”), chất chống kết tập tiểu cầu hoặc chảy máu dạ dày - ruột trước đó (xem “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”). Đối với những bệnh nhân có một hoặc nhiều hơn một trong các yếu tố nguy cơ đó, giảm liều hàng ngày còn 220 mg, bằng cách uống 110 mg hai lần mỗi ngày, có thể được cân nhắc theo quyết định của bác sĩ.

### **Chuyển từ điều trị PRADAXA sang thuốc chống đông dạng tiêm:**

*Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau đại phẫu chỉnh hình:*

Chờ 24 giờ sau liều cuối cùng trước khi chuyển từ điều trị với PRADAXA sang một thuốc chống đông dạng tiêm.

*Phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:*

Chờ 12 giờ sau liều cuối cùng trước khi chuyển từ điều trị với PRADAXA sang một thuốc chống đông dạng tiêm.

### **Chuyển từ điều trị thuốc chống đông dạng tiêm sang PRADAXA:**

Nên dùng PRADAXA 0 - 2 giờ trước khi đến lúc dùng liều tiếp theo của trị liệu cách quãng, hoặc tại thời điểm ngừng dùng thuốc trong trường hợp trị liệu liên tục (ví dụ Heparin đường tĩnh mạch).

### **Chuyển từ điều trị với các thuốc đối kháng Vitamin K sang PRADAXA:**

*Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:*

Nên dùng việc điều trị với chất đối kháng Vitamin K (viết tắt VKA). PRADAXA có thể được dùng ngay khi INR < 2,0.

### **Chuyển từ điều trị PRADAXA sang các thuốc đối kháng Vitamin K:**

Thời điểm bắt đầu điều trị VKA nên được điều chỉnh theo độ thanh thải CrCL của bệnh nhân như sau:

- CrCL  $\geq$  50 mL/phút, bắt đầu dùng VKA 3 ngày trước khi ngừng sử dụng dabigatran etexilate
- CrCL  $\geq$  30 - < 50 mL/phút, bắt đầu dùng VKA 2 ngày trước khi ngừng sử dụng dabigatran etexilate

### **Chuyển nhịp:**

*Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ.*

Bệnh nhân có thể tiếp tục dùng PRADAXA trong khi đang được chuyển nhịp.

### **Quên liều:**

*Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau đại phẫu chỉnh hình:*

Tiếp tục với các liều dùng hàng ngày còn lại tại cùng thời điểm của ngày tiếp theo.

Không được dùng liều gấp đôi để bù vào các liều riêng lẻ bị quên.

*Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:*

Liều bị quên của PRADAXA có thể được dùng nếu thời gian tới khi phải dùng liều tiếp theo là hơn 6 giờ. Nên bỏ qua liều bị quên nếu khoảng thời gian trước khi phải dùng liều tiếp theo không quá 6 giờ.

Không được dùng liều gấp đôi để bù vào các liều riêng lẻ bị quên.

### **Chống chỉ định**

- Quá mẫn với dabigatran hoặc dabigatran etexilate hoặc một trong các tá dược của thuốc
- Suy thận nặng (CrCL < 30 mL/phút)
- Các biểu hiện chảy máu, bệnh nhân có cơ địa chảy máu, hoặc bệnh nhân giảm đông máu do dùng thuốc hay tự phát
- Các tổn thương ở cơ quan có nguy cơ chảy máu cao trên lâm sàng, bao gồm đột quỵ xuất huyết trong vòng 6 tháng
- Điều trị đồng thời với ketoconazole toàn thân (xem tương tác thuốc)
- Điều trị đồng thời với các thuốc chống đông khác như heparin (UFH), các heparin trong lượng phân tử thấp (như enoxaparin, dalteparin), các dẫn xuất heparin (như fondaparinux), thuốc chống đông đường uống (như warfarin, rivaroxaban, apixaban) ngoại trừ trong những trường hợp chuyển sang hoặc chuyển từ Pradaxa hoặc khi UFH được dùng ở những liều cần thiết để duy trì thông thương catheter động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm..
- Bệnh nhân đặt van tim nhân tạo cơ học.

### **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng**

#### ***Nguy cơ xuất huyết:***



Giống như các thuốc chống đông khác, nên sử dụng PRADAXA thận trọng trong các trường hợp có tăng nguy cơ gây chảy máu. Chảy máu có thể xuất hiện tại bất cứ vị trí nào trong quá trình điều trị với PRADAXA. Nên tìm kiếm nơi chảy máu nếu hemoglobin và/hoặc hematocrit hoặc huyết áp giảm mà không giải thích được nguyên nhân.

Điều trị với PRADAXA không yêu cầu theo dõi chống đông máu. Xét nghiệm INR không tin cậy ở những bệnh nhân đang điều trị với PRADAXA và đã có báo cáo về tăng INR dương tính giả. Do vậy, không nên tiến hành xét nghiệm INR.

Xét nghiệm đánh giá hoạt tính chống đông máu như thời gian trombin (TT), thời gian đông máu ecarin (ECT) và thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) có thể được dùng để phát hiện hoạt tính quá mức của dabigatran.

Tình trạng chống đông liên quan dabigatran có thể được đánh giá bởi ECT hoặc TT. Nếu không có ECT hoặc TT, xét nghiệm aPTT giúp đánh giá tương đối mức độ chống đông máu của PRADAXA.

Ở những bệnh nhân rung nhĩ trong thử nghiệm RE-LY điều trị với 150 mg hai lần mỗi ngày một giá trị aPTT cao hơn 2,0 – 3,0 lần giới hạn bình thường tại nồng độ đáy liên quan đến nguy cơ tăng chảy máu.

Các nghiên cứu dược động học cho thấy có tăng nồng độ thuốc ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận do tuổi tác. Chống chỉ định dùng PRADAXA trong những trường hợp suy thận nặng (CrCL < 30 mL/phút).

Nên ngừng sử dụng PRADAXA ở những bệnh nhân bị suy thận cấp.

Các yếu tố, như suy giảm chức năng thận (CrCL 30 - 50 mL/phút),  $\geq$  75 tuổi, hoặc đang điều trị chất ức chế mạnh P-gp có liên quan đến tăng nồng độ dabigatran huyết tương. Sự xuất hiện của một hoặc nhiều hơn các yếu tố này có thể làm tăng nguy cơ chảy máu (xem liều lượng và cách dùng).

Việc sử dụng đồng thời của PRADAXA với các trị liệu sau đây chưa được nghiên cứu và có thể gây tăng nguy cơ chảy máu: heparin (ngoại trừ khi dùng với liều cần thiết để duy trì thông thương catheter tĩnh mạch trung tâm hoặc động mạch) và các dẫn xuất heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH), fondaparinux, desirudin, các thuốc làm tan huyết khối, các thuốc đối kháng thụ thể GPIIb/IIIa, ticlopidine, dextran, sulfapyrazone, rivaroxaban, prasugrel, các thuốc đối kháng vitamin K, các thuốc ức chế P-gp, itraconazole, tacrolimus, cyclosporine, ritonavir, tipranavir, nelfinavir và saquinavir.

Sử dụng đồng thời với dronedarone làm tăng hấp thu dabigatran và không được khuyến cáo (xem “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

Sử dụng đồng thời với ticagrelor làm tăng hấp thu dabigatran và có thể cho thấy tương tác dược lực học dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu.

Nguy cơ chảy máu có thể tăng lên ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với các chất ức chế tái hấp thu có chọn lọc serotonin (SSRI) hoặc các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin norepinephrine (SNRI).

*Sử dụng các thuốc làm tiêu sợi huyết trong điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp:*

Việc sử dụng các thuốc làm tiêu sợi huyết trong điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp có thể được cân nhắc nếu bệnh nhân có thời gian trombin (TT), hoặc thời gian đông máu Ecarin (ECT), hoặc thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) không vượt quá giới hạn trên (ULN) theo phạm vi tham khảo của mỗi nước.

Trong những trường hợp khi có tăng nguy cơ chảy máu (ví dụ mới được sinh thiết hoặc bị chấn thương nặng, viêm nội tâm mạc do vi khuẩn), nhìn chung cần được theo dõi chặt chẽ (để phát hiện các dấu hiệu chảy máu hoặc thiếu máu).

**Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau đại phẫu chỉnh hình:**

Sử dụng các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) để giảm đau trong thời gian ngắn trước hoặc sau phẫu thuật không làm tăng nguy cơ chảy máu khi điều trị kết hợp với PRADAXA. Bằng chứng về việc sử dụng NSAID thông thường có thời gian bán thải dưới 12 giờ trong quá trình điều trị với PRADAXA còn chưa đầy đủ và không thấy tăng nguy cơ chảy máu.

**Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:**

Sử dụng đồng thời với các thuốc chống kết tập tiểu cầu (bao gồm aspirin và clopidogrel) và các thuốc NSAID làm tăng nguy cơ chảy máu. Đặc biệt, khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc ức chế mạnh P-gp ở bệnh nhân  $\geq 75$  tuổi, nguy cơ chảy máu nghiêm trọng, trong đó có xuất huyết tiêu hóa, tăng lên. Nếu có nghi ngờ chảy máu trên lâm sàng, nên áp dụng các biện pháp thích hợp như xét nghiệm máu ẩn trong phân, hoặc kiểm tra xem hemoglobin có bị giảm không.

**Tương tác với các thuốc gây cảm ứng P-gp:**

Việc sử dụng đồng thời PRADAXA với thuốc gây cảm ứng mạnh P-gp như rifampicin làm giảm nồng độ dabigatran trong huyết tương. Các thuốc gây cảm ứng P-gp khác như St. John's Wort hoặc carbamazepine cũng có thể làm giảm nồng độ dabigatran trong huyết tương, và nên thận trọng khi sử dụng phối hợp (xem "Tương tác thuốc" và "Nhóm bệnh nhân đặc biệt").

**Phẫu thuật và Thủ thuật can thiệp:**

Các bệnh nhân đang điều trị với PRADAXA mà trải qua phẫu thuật hoặc các thủ thuật xâm lấn có tăng nguy cơ chảy máu. Do vậy, có thể cần tạm ngừng sử dụng PRADAXA để tiến hành những can thiệp phẫu thuật (xem "Dược động học").

**Giai đoạn trước khi phẫu thuật:**

Do nguy cơ tăng chảy máu, nên tạm ngưng PRADAXA trước khi tiến hành các thủ thuật xâm lấn hoặc tiến hành phẫu thuật. Nếu có thể, nên ngừng sử dụng PRADAXA ít nhất 24 giờ trước thủ thuật xâm lấn phẫu thuật hoặc phẫu thuật. Ở những bệnh nhân có nhiều nguy cơ xuất huyết hơn hoặc trong đại phẫu khi cần đến quá trình đông máu tốt, nên ngừng sử dụng PRADAXA 2 - 4 ngày trước khi phẫu thuật. Thanh thải của dabigatran ở những bệnh nhân suy thận có thể dài hơn. Điều này cần được xem xét trước bất kỳ thủ thuật nào (xem Bảng 1 và "Dược động học").

Bảng 1 tóm tắt các quy tắc ngưng thuốc trước khi tiến hành thủ thuật xâm lấn hoặc phẫu thuật

Chức năng thận (CrCL mL/phút)	Thời gian thải trừ dự kiến (giờ)	Ngừng dabigatran trước phẫu thuật chương trình	
		Nguy cơ chảy máu cao hoặc đại phẫu	Nguy cơ thông thường
$\geq 80$	~ 13*	2 ngày trước	24 giờ trước
$\geq 50 - < 80$	~ 15*	2 - 3 ngày trước	1 - 2 ngày trước
$\geq 30 - < 50$	~ 18*	2 ngày trước	2 - 3 ngày trước (> 48 giờ)

\* để biết thêm chi tiết xem bảng 10 "Dược động học"



Chống chỉ định sử dụng PRADAXA ở những bệnh nhân suy thận nặng (CrCL < 30 mL/phút) nhưng nếu trường hợp này có xảy ra thì nên ngừng sử dụng PRADAXA ít nhất 5 ngày trước khi đại phẫu.

Nên tạm thời ngừng sử dụng PRADAXA nếu cần có những can thiệp tức thời. Nếu có thể, nên trì hoãn thủ thuật can thiệp/phẫu thuật cho tới ít nhất 12 giờ kể từ liều dùng cuối cùng. Nếu không thể trì hoãn phẫu thuật thì có thể tăng nguy cơ chảy máu. Nguy cơ chảy máu này nên được cân nhắc cùng với tính khẩn cấp của việc can thiệp (đối với chuyển nhịp tim xem “Liều lượng và cách dùng”).

### ***Gây tê tủy sống/Gây tê ngoài màng cứng/Chọc dò tủy sống:***

Các thủ thuật như gây tê tủy sống có thể cản chức năng cầm máu hoàn chỉnh.

Nguy cơ bị khối máu tụ ngoài màng cứng hoặc tủy sống có thể tăng lên trong những trường hợp chạm thương hoặc chọc dò lặp đi lặp lại và do đặt catheter ngoài màng cứng kéo dài. Sau khi rút catheter, cần chờ ít nhất 1 giờ trước khi bắt đầu dùng liều PRADAXA đầu tiên. Cần thường xuyên theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng thần kinh của hiện tượng khối máu tụ ngoài màng cứng hoặc tủy sống ở những bệnh nhân này.

### ***Giai đoạn sau thủ thuật:***

Tiếp tục điều trị lại sau khi đạt được cầm máu hoàn toàn.

### ***Bệnh nhân thay van tim sinh học***

Chưa có đánh giá việc sử dụng dabigatran etexilat cho bệnh nhân đặt van tim sinh học, do đó không khuyến cáo sử dụng dabigatran etexilat trên đối tượng bệnh nhân này.

### ***Tá dược:***

Thuốc chứa tá dược sunset vàng (E110), có thể gây các phản ứng dị ứng.

### **Tương tác thuốc**

Sử dụng đồng thời PRADAXA với các thuốc tác động lên sự cầm máu hoặc đông máu bao gồm các chất đối kháng Vitamin K có thể làm tăng đáng kể nguy cơ chảy máu. (xem “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”).

Dabigatran etexilate và dabigatran không bị chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome P450 và không có tác động trên hệ enzyme cytochrome P450 của người *in vitro*. Do đó các tương tác thuốc – thuốc liên quan khó có khả năng xảy ra với dabigatran etexilate hoặc dabigatran (xem “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

### ***Tương tác P-gp:***

#### ***Các thuốc ức chế P-glycoprotein:***

Dabigatran etexilate là một cơ chất cho chất vận chuyển xuất bào P-gp. Sử dụng đồng thời các chất ức chế P-gp (như amiodarone, verapamil, quinidine, ketoconazole toàn thân, dronedarone, ticagrelor và clarithromycine) có thể làm tăng nồng độ dabigatran trong huyết tương.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời với ketoconazole toàn thân.

Đối với các chất ức chế P-gp khác được liệt kê ở trên không cần chỉnh liều PRADAXA trong chỉ định “Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ”.

Về việc sử dụng đồng thời với các chất ức chế P-gp và liều lượng của PRADAXA trong chỉ định “phòng ngừa tai biến thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (TTHKTM) ở những bệnh nhân vừa trải qua đại phẫu chỉnh hình” xin xem “Liều lượng và cách dùng” và “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”.

*Amiodarone:*

Nồng độ dabigatran ở người tình nguyện khỏe mạnh tăng lên khoảng 1,6 lần (+60%) khi có sự xuất hiện của amiodarone (xem Nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Ở những bệnh nhân trong nghiên cứu RE-LY nồng độ này tăng không quá 14% và không quan sát thấy tăng nguy cơ chảy máu.

*Verapamil:*

Khi dùng PRADAXA (150 mg) cùng với verapamil đường uống,  $C_{max}$  và AUC của dabigatran được tăng lên nhưng mức độ thay đổi này là khác nhau, phụ thuộc vào thời gian dùng thuốc và dạng chế phẩm của verapamil (xem “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

Ở những bệnh nhân trong nghiên cứu RE-LY nồng độ này tăng không quá 21% và không quan sát thấy tăng nguy cơ chảy máu.

*Quinidine:*

Nồng độ dabigatran ở người tình nguyện khỏe mạnh tăng lên khoảng 1,5 lần (+53%) khi có sự xuất hiện của quinidine (xem “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

*Clarithromycin:*

Nồng độ dabigatran ở người tình nguyện khỏe mạnh tăng lên khoảng 19% khi có clarithromycin mà không có bất cứ vấn đề an toàn nào trên lâm sàng (xem “nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

*Ketoconazole:*

Nồng độ dabigatran tăng lên khoảng 2,5 lần (+150%) sau khi dùng đơn liều và đa liều của ketoconazole toàn thân (xem “Chống chỉ định” và “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

*Dronedarone:*

Nồng độ dabigatran tăng lên 2,1 lần (+114%) hoặc 2,4 lần (+136%) tương ứng sau khi dùng đơn liều hoặc đa liều dronedarone (xem “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

*Ticagrelor :*

Nồng độ dabigatran ở người tình nguyện khỏe mạnh tăng 1,46 lần (tăng 46%) khi có sự xuất hiện của ticagrelor ở trạng thái ổn định hoặc tăng 1,73 lần (tăng 73%) khi dùng đồng thời liều tải ticagrelor và liều đơn 75 mg dabigatran etexilate.

Các thuốc là cơ chất của P- glycoprotein:

Digoxin: Trong một nghiên cứu được tiến hành trên 24 người khỏe mạnh, khi sử dụng PRADAXA cùng với digoxin, đã quan sát thấy không có sự thay đổi digoxin và không có những thay đổi liên quan đến lâm sàng về nồng độ dabigatran (xem “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

Thuốc gây cảm ứng P-glycoprotein:



Sau 7 ngày điều trị với 600 mg rifampicin ngày 1 lần cả  $AUC_{0-\infty}$  và  $C_{max}$  của dabigatran lần lượt giảm 67% và 66% so với điều trị tham chiếu.

Sử dụng đồng thời với các thuốc cảm ứng P-gp (ví dụ rifampicin) làm giảm nồng độ dabigatran và nên tránh (xem “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng” và “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

### **Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú**

#### **Thai kỳ**

Hiện không có dữ liệu lâm sàng nào về việc sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai. Nguy cơ đối với thai nhi chưa được biết.

Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản cần tránh có thai trong quá trình điều trị với PRADAXA và không nên điều trị với PRADAXA ở phụ nữ đang mang thai trừ khi lợi ích mong đợi nhiều hơn so với nguy cơ.

#### **Cho con bú**

Hiện chưa có dữ liệu lâm sàng. Nên thận trọng bằng cách ngừng cho con bú.

#### **Khả năng sinh sản**

Không có dữ liệu lâm sàng. Các nghiên cứu tiền lâm sàng trên khả năng sinh sản không cho thấy bất kỳ tác dụng ngoại ý trên khả năng sinh sản hoặc phát triển của động vật sau khi sinh.

### **Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện trên tác động tới khả năng lái xe và vận hành máy móc.

### **Tác dụng phụ**

Tính an toàn của PRADAXA nhìn chung đã được đánh giá trên 28.837 bệnh nhân được điều trị trong 7 nghiên cứu lâm sàng; trong đó có 18.726 bệnh nhân được điều trị với PRADAXA.

Các nghiên cứu ban đầu trong phòng ngừa TTHKTM sau đại phẫu chỉnh hình với tổng số 10.795 bệnh nhân được điều trị trong 6 nghiên cứu có nhóm chứng được sử dụng ít nhất một liều dabigatran etexilate (150 mg mỗi ngày, 220 mg mỗi ngày, enoxaparin). 6.684 trong số 10.795 bệnh nhân được điều trị với liều 150 hoặc 220 mg dabigatran etexilate một lần mỗi ngày.

Trong nghiên cứu RELY khảo sát việc phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ, tổng cộng có 12.042 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng điều trị với dabigatran etexilate. Trong số đó, 6.059 bệnh nhân điều trị với liều dabigatran etexilate 150 mg hai lần mỗi ngày, trong khi 5.983 bệnh nhân dùng liều 110 mg hai lần mỗi ngày.

Tổng cộng có khoảng 9% bệnh nhân được điều trị phẫu thuật chương trình thay khớp gối hoặc khớp háng (điều trị ngắn hạn có thể đến 42 ngày) và 22% bệnh nhân bị rung nhĩ điều trị phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống (điều trị kéo dài lên đến 3 năm) bị các phản ứng ngoại ý.

#### **Chảy máu**

Chảy máu là tác dụng phụ liên quan nhiều nhất tới PRADAXA; xác định bởi dấu hiệu chảy máu bất kỳ loại hoặc mức độ nghiêm trọng nào và xuất hiện trong khoảng 14% bệnh nhân điều trị ngắn hạn trong phẫu thuật thay khớp gối hoặc khớp háng và 16,5% bệnh nhân rung nhĩ điều trị dài hạn phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống.

Mặc dù tần suất hiếm gặp trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu nặng hoặc nghiêm trọng có thể xảy ra, và bất kể vị trí, có thể dẫn tới hậu quả tàn tật, đe dọa tính mạng hoặc thậm chí gây tử vong.

*Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau đại phẫu chỉnh hình:*

Tỷ lệ chảy máu nói chung là tương tự giữa các nhóm điều trị và không có sự khác biệt đáng kể.

*Phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:*

Chảy máu nặng khi đáp ứng ít nhất một trong số các tiêu chí sau:

- Chảy máu cùng với việc giảm haemoglobin ít nhất 20 grams trên lít hoặc dẫn tới phải truyền máu với ít nhất 2 đơn vị máu hoặc hồng cầu lắng
- Biểu hiện chảy máu ở một vị trí hay cơ quan quan trọng: nội nhãn cầu, nội sọ, trong tủy sống hoặc trong cơ với hội chứng chèn ép khoang, chảy máu sau phúc mạc, chảy máu trong khớp hoặc chảy máu màng ngoài tim.

Chảy máu nặng được phân loại là đe dọa đến tính mạng bệnh nhân nếu đáp ứng ít nhất một trong số các tiêu chí sau:

- Chảy máu gây tử vong; chảy máu nội sọ có triệu chứng; giảm haemoglobin với ít nhất 50 grams trên lít; truyền ít nhất 4 đơn vị máu hoặc hồng cầu lắng; chảy máu đi kèm với việc tụt huyết áp yêu cầu phải dùng các chất vận mạch theo đường tĩnh mạch; chảy máu cần phải can thiệp phẫu thuật.

Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng dabigatran etexilate liều 110mg hai lần mỗi ngày và liều 150mg hai lần mỗi ngày có nguy cơ chảy máu đe dọa tính mạng, đột quy do xuất huyết và chảy máu nội sọ thấp hơn đáng kể so với warfarin [ $p < 0,05$ ]. Tỷ lệ chảy máu tất cả các loại thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở cả hai hàm lượng dabigatran etexilate. Bệnh nhân chọn ngẫu nhiên vào nhóm dabigatran etexilate liều 110mg hai lần mỗi ngày có nguy cơ chảy máu nặng thấp hơn đáng kể so với warfarin (tỷ số nguy hại 0,80,  $p = 0,0026$ ).

#### Tác dụng phụ:

Các phản ứng không mong muốn được phân loại theo hệ cơ quan (system organ class, SOC) và MedDRA được báo cáo từ bất kỳ nhóm điều trị cho mỗi nhóm bệnh nhân của tất cả các nghiên cứu có nhóm chứng được liệt kê dưới đây. Bảng 2 liệt kê các tác dụng phụ được xác định ở cả hai chỉ định. Bảng 3 liệt kê các tác dụng phụ liên quan tới chỉ định cụ thể.

Các tác dụng phụ nhìn chung liên quan đến cơ chế dược lý học của dabigatran etexilate và các biến cố liên quan đến chảy máu có thể xảy ra ở các cơ quan và vị trí giải phẫu khác nhau.

Tỷ lệ các tác dụng phụ quan sát được của dabigatran etexilate ở những bệnh nhân điều trị trong phòng ngừa TTHKTM sau phẫu thuật thay khớp gối hoặc háng nằm trong phạm vi của enoxaparin.

Tỷ lệ các tác dụng phụ quan sát được của dabigatran etexilate ở những bệnh nhân điều trị trong phòng ngừa đột quy ở bệnh nhân rung nhĩ là nằm trong phạm vi tương tự warfarin ngoại trừ rối loạn dạ dày ruột có một tỷ lệ cao hơn ở trong nhóm dùng dabigatran etexilate.

Bảng 2: Các tác dụng phụ được xác định từ các nghiên cứu phòng ngừa tiên phát tai biến TTHKTM sau đại phẫu chỉnh hình và phòng ngừa đột quy do thuyên tắc mạch và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ:

#### Rối loạn hệ máu và bạch huyết



Thiếu máu, giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch

Quá mẫn với thuốc bao gồm mày đay, phát ban và ngứa, co thắt phế quản, phù mạch, phản ứng phản vệ

Rối loạn hệ thần kinh

Xuất huyết nội sọ

Rối loạn mạch

Máu tụ, chảy máu

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Chảy máu mũi, ho ra máu

Rối loạn da dày ruột

Xuất huyết tiêu hóa, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, loét dạ dày, viêm thực quản dạ dày, trào ngược thực quản dạ dày, nôn, khó nuốt

Rối loạn gan mật

Bất thường chức năng gan

Rối loạn da và mô dưới da

Xuất huyết da

Rối loạn xương, cơ xương khớp và mô liên kết

Tụ máu khớp

Rối loạn thận và tiết niệu

Xuất huyết niệu sinh dục.

Rối loạn toàn thân và tại vị trí sử dụng

Xuất huyết nơi tiêm, xuất huyết tại vị trí đặt catheter

Tổn thương, ngộ độc hoặc những biến chứng sau thủ thuật

Chảy máu do chấn thương, chảy máu tại vết rạch

Bảng 3: Các tác dụng phụ cụ thể được xác định theo mỗi chỉ định

*Phòng ngừa tại biến TTHKTM ở những bệnh nhân sau đại phẫu chỉnh hình:*

Rối loạn mạch máu

Chảy máu tại vết thương

Rối loạn toàn thân và tại vị trí sử dụng

Tiết dịch có máu

Tổn thương, ngộ độc hoặc những biến chứng sau thủ thuật

Khối máu tụ sau thủ thuật, chảy máu sau thủ thuật, thiếu máu hậu phẫu, tiết dịch sau thủ thuật, vết thương tiết dịch

Các thủ thuật nội khoa và ngoại khoa

Dẫn lưu vết thương, dẫn lưu hậu phẫu

*Handwritten signature*

*Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:*

Không có

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

### **Quá liều**

Quá liều khi dùng PRADAXA có thể dẫn đến các biến chứng chảy máu do đặc tính dược lực học của thuốc. Không có sẵn thuốc giải độc đặc hiệu đối kháng với hoạt tính dược lực học của PRADAXA. Dùng liều cao hơn các liều được khuyến cáo làm tăng nguy cơ chảy máu.

Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, xét nghiệm đông máu có thể giúp xác định nguy cơ chảy máu (xem phần “Thận trọng đặc biệt và Cảnh báo” và “Đặc tính Dược lý học”). Kiểm tra định lượng hiệu chuẩn (dT) hoặc phương pháp đo dTT lặp lại cho phép dự đoán thời gian khi nào sẽ đạt đến các nồng độ dabigatran (xem phần “Đặc tính Dược lý học”), cũng như trong trường hợp dùng các biện pháp bổ sung ví dụ như lọc máu đã được bắt đầu.

Có thể phải ngừng sử dụng PRADAXA khi có tác dụng chống đông máu quá mức. Khi có các biến chứng chảy máu, phải ngừng điều trị và xác định vị trí chảy máu. Do dabigatran được thải trừ chủ yếu qua thận, cần duy trì lượng nước tiểu thích hợp.

Nên tiến hành các biện pháp điều trị chuẩn thích hợp, như phẫu thuật cầm máu và bồi hoàn lượng máu mất. Ngoài ra, có thể cân nhắc việc sử dụng máu tươi toàn phần hoặc huyết tương tươi đông lạnh. Do liên kết với protein thấp, dabigatran có thể được thẩm phân, tuy nhiên các kinh nghiệm lâm sàng về việc dùng biện pháp lọc máu trong trường hợp này còn hạn chế (xem “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

Phức hợp prothrombin đậm đặc hoạt hóa (ví dụ FEIBA) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp hoặc các chế phẩm đậm đặc chứa các yếu tố đông máu II, IX, X nên được xem xét sử dụng. Có một vài bằng chứng thực nghiệm để hỗ trợ cho vai trò của các yếu tố này trong việc đảo ngược hiệu quả chống đông của dabigatran nhưng sự hữu ích của chúng trên lâm sàng chưa được chứng minh một cách có hệ thống. Kiểm tra đông máu có thể trở nên không tin cậy sau khi dùng các thuốc đảo ngược được gợi ý. Nên thận trọng đối với việc truyền tiểu cầu đậm đặc trong trường hợp có thiếu tiểu cầu hoặc đã sử dụng các thuốc kháng tiểu cầu có hoạt tính kéo dài. Tất cả điều trị triệu chứng được đưa ra theo quyết định của bác sĩ.

### **Đặc tính dược lý học**

*Nhóm điều trị:* thuốc ức chế thrombin trực tiếp dùng đường uống  
*Mã ATC :* B01AE07 - dabigatran etexilate

### **Thông tin chung**

Dabigatran etexilate là một tiền chất có phân tử lượng nhỏ và không có tác dụng dược lý. Sau khi uống, dabigatran etexilate được hấp thu nhanh chóng và chuyển hóa thành dabigatran nhờ sự thủy phân được xúc tác bởi esterase trong huyết tương và gan. Dabigatran là một chất ức chế thrombin trực tiếp, có hồi phục, mạnh và có tính cạnh tranh và là chất có hoạt tính chính trong huyết tương. Do thrombin (serine protease) giúp chuyển đổi fibrinogen thành fibrin trong quá trình đông máu, dùng thuốc ức chế thrombin sẽ ngăn chặn sự hình thành cục máu đông. Dabigatran cũng ức chế thrombin tự do, thrombin liên kết với fibrin và sự kết tập tiểu cầu do thrombin.



Các nghiên cứu *in-vivo* và *ex-vivo* trên động vật cho thấy hiệu quả chống huyết khối và hoạt tính chống đông của dabigatran sau khi dùng theo đường tĩnh mạch và dabigatran etexilate sau khi uống ở các mô hình huyết khối trên động vật khác nhau.

Có một mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ dabigatran trong huyết tương và mức độ hiệu quả chống đông.

Dabigatran kéo dài thời gian aPTT (thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa), ECT và TT.

Các nghiên cứu lâm sàng về phòng ngừa tiên phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau đại phẫu thay các khớp lớn:

Trong 2 nghiên cứu dò liều, mù đôi, nhóm song song, ngẫu nhiên quy mô lớn, những bệnh nhân được đại phẫu chỉnh hình theo chương trình (một nghiên cứu cho bệnh nhân có phẫu thuật thay khớp gối và một nghiên cứu cho bệnh nhân có phẫu thuật thay khớp háng) dùng dabigatran etexilate 75 mg hoặc 110 mg trong vòng 1 - 4 giờ phẫu thuật, sau đó dùng 150 mg hoặc 220 mg một lần mỗi ngày, khi quá trình cầm máu đã được bảo đảm, hoặc enoxaparin 40 mg vào ngày trước khi phẫu thuật và một lần mỗi ngày sau đó.

Trong nghiên cứu RE-MODEL (thay khớp gối) bệnh nhân được điều trị 6 - 10 ngày và trong nghiên cứu RE-NOVATE (thay khớp háng) trong 28 - 35 ngày. Tổng số 2076 bệnh nhân (khớp gối) và 3944 bệnh nhân (khớp háng) đã được điều trị.

Các kết quả của nghiên cứu thay khớp gối (RE-MODEL) theo tiêu chí chính là toàn bộ biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch bao gồm biến cố không triệu chứng và tử vong do mọi nguyên nhân đã cho thấy tác dụng chống huyết khối của dabigatran etexilate ở cả hai mức liều là không thua kém về mặt thống kê so với enoxaparin.

Tương tự như vậy, toàn bộ biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch kể cả biến cố không triệu chứng và tử vong do mọi nguyên nhân là tiêu chí chính của nghiên cứu thay khớp háng (RE-NOVATE). Một lần nữa, dabigatran etexilate ở cả 2 mức liều hàng ngày về mặt thống kê đều không thua kém so với tác dụng của enoxaparin 40 mg mỗi ngày.

Ngoài ra, trong một nghiên cứu thứ 3 (RE-MOBILIZE) với thiết kế mù đôi, ngẫu nhiên, nhóm song song, các bệnh nhân trải qua phẫu thuật thay khớp gối dùng dabigatran etexilate 75 mg hoặc 110 mg trong vòng 6 - 12 giờ sau khi phẫu thuật và sau đó dùng 150 mg và 220 mg một lần mỗi ngày. Thời gian điều trị là 12 - 15 ngày. Tổng cộng có 2615 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên và 2596 bệnh nhân được điều trị. Liều thuốc so sánh của enoxaparin là 30 mg hai lần mỗi ngày theo hướng dẫn sử dụng của Mỹ. Tính không thua kém không được chứng minh qua nghiên cứu RE-MOBILIZE. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiện tượng chảy máu so với thuốc đối chứng.

Bên cạnh đó, một nghiên cứu pha II, ngẫu nhiên, nhóm song song, mù đôi, có đối chứng với giả dược tiến hành trên bệnh nhân người Nhật Bản dùng dabigatran etexilate 110 mg, 150 mg, và 220 mg ở ngày kế tiếp sau khi phẫu thuật thay khớp gối theo chương trình. Nghiên cứu trên người Nhật Bản cho thấy mối liên hệ rõ ràng giữa đáp ứng với liều lượng lên hiệu quả của dabigatran etexilate và đặc điểm chảy máu tương tự giả dược.

Trong nghiên cứu RE-MODEL và RE-NOVATE, việc chia nhóm ngẫu nhiên được thực hiện trước khi phẫu thuật và trong nghiên cứu RE-MOBILIZE và nghiên cứu có so sánh giả dược trên người Nhật Bản thì việc chia nhóm ngẫu nhiên được thực hiện sau khi phẫu thuật. Đây là điểm lưu ý đặc biệt trong khi đánh giá tính an toàn ở những nghiên cứu này. Vì lý do này các nghiên cứu được gộp lại thành nghiên cứu ngẫu nhiên trước và sau khi phẫu thuật trong Bảng 4.

Dữ liệu về tiêu chí TTHKTM nặng và tử vong liên quan đến TTHKTM và chảy máu nặng đã được xác định chắc chắn được trình bày trong Bảng 4 dưới đây. TTHKTM được định nghĩa là tỷ lệ kết hợp giữa huyết khối tĩnh mạch sâu và Thuyên tắc phổi.

Bảng 4: Phân tích TTHKTM nặng và tử vong liên quan đến TTHKTM trong quá trình điều trị trong các nghiên cứu phẫu thuật chỉnh hình RE-MODEL và RE-NOVATE



Thử nghiệm	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (khớp háng) <sup>1</sup>			
N	909	888	917
Tỷ lệ (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Tỷ số nguy cơ so với enoxaparin (KTC 95%)	0,78 (0,48; 1,27)	1,09 (0,70; 1,70)	
RE-MODEL (khớp gối) <sup>1</sup>			
N	506	527	511
Tỷ lệ (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Tỷ số nguy cơ so với enoxaparin (KTC 95%)	0,73 (0,36; 1,47)	1,08 (0,58; 2,01)	
RE-MOBILIZE (khớp gối) <sup>2</sup>			Enoxaparin 60 mg
N	618	656	668
Tỷ lệ (%)	21 (3,4)	20 (3,0)	15 (2,2)
Sự khác biệt nguy cơ so với enoxaparin (%)	1,2	0,8	
KTC 95 %	(-0,7; 3,0)	(-0,9; 2,5)	
Tỷ lệ nguy cơ so với enoxaparin	1,51	1,36	
KTC 95%	(0,79; 2,91)	(0,70; 2,63)	
Nghiên cứu (khớp gối) trên bệnh nhân Nhật bản <sup>2</sup>			Giả dược
N	102	113	104
Tỷ lệ (%)	0	2 (1,8)	6 (5,8)
Sự khác biệt nguy cơ so với giả dược (%) (KTC 95 %)	-5,8 (-10,3; -1,3)	-4,0 (-9,1; 1,1)	
<sup>1</sup> các nghiên cứu ngẫu nhiên trước phẫu thuật			
<sup>2</sup> các nghiên cứu ngẫu nhiên sau phẫu thuật			

Các nghiên cứu lâm sàng trong phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ: Bằng chứng lâm sàng về hiệu quả của dabigatran etexilate được tổng kết từ nghiên cứu RE-LY (Đánh giá một cách ngẫu nhiên, dài hạn liệu pháp chống đông máu) là một nghiên cứu đa trung tâm, đa quốc gia, nhóm song song, ngẫu nhiên với 2 mức liều dabigatran etexilate được làm mù (110 mg 2 lần mỗi ngày và 150 mg 2 lần mỗi ngày) so với nhóm dùng warfarin nhân mờ ở những bệnh nhân rung nhĩ có nguy cơ đột quỵ hoặc thuyên tắc hệ thống từ trung bình tới cao. Mục tiêu chính của nghiên cứu là xác định liệu dabigatran có không thua kém so với warfarin trong việc làm giảm sự xuất hiện kết cục hỗn hợp bao gồm các biến cố đột quỵ và thuyên tắc hệ thống (TTHT). Trong nghiên cứu RE-LY, tổng số 18.113 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên, độ tuổi trung bình là 71,5 và có điểm số trung bình CHADS<sub>2</sub> là 2,1. Dân số nghiên cứu có sự tương đồng về tỉ lệ bệnh nhân có điểm số trung bình CHADS<sub>2</sub> là 1,2 và ≥ 3. Dân số nghiên cứu có 64% là nam giới, 70% là người da trắng và 16% là người Châu Á. RE-LY có thời gian điều trị trung vị là 20 tháng với dabigatran etexilate được dùng ở liều cố định mà không theo dõi đông máu. Ngoài chẩn đoán bị rung nhĩ không do bệnh van tim (AF), ví dụ rung nhĩ dai dẳng hoặc kịch phát, bệnh nhân có thêm một trong các yếu tố nguy cơ sau đây cho đột quỵ:

- Trước đó đã bị đột quỵ, cơn thoáng thiếu máu não (TIA), hoặc thuyên tắc hệ thống
- Phân suất tổng máu thất trái < 40 %
- Suy tim có triệu chứng, Phân loại NYHA ≥ độ 2
- Tuổi ≥ 75
- Tuổi ≥ 65 đi kèm với một trong các bệnh sau: đái tháo đường, bệnh động mạch vành, hoặc tăng huyết áp



Với tiêu chí đánh giá chính là đột quy và thuyên tắc hệ thống, không có phân nhóm nào (vd: theo tuổi, cân nặng, giới tính, chức năng thận, yếu tố chủng tộc...) được ghi nhận có tỷ số nguy cơ khác so với nhóm dùng warfarin.

Nghiên cứu này cho thấy dùng dabigatran etexilate với liều 110 mg hai lần mỗi ngày là không thua kém so với warfarin trong phòng ngừa đột quy và thuyên tắc hệ thống ở những bệnh nhân rung nhĩ, nhưng lại làm giảm nguy cơ xuất huyết nội sọ và giảm chảy máu về tổng thể. Liều cao hơn là 150 mg hai lần mỗi ngày giảm đáng kể nguy cơ đột quy thiếu máu cục bộ và đột quy xuất huyết, tử vong do nguyên nhân mạch máu, xuất huyết nội sọ và chảy máu tổng thể so với warfarin. Dabigatran liều thấp hơn ít gây nguy cơ chảy máu nặng so với warfarin một cách đáng kể.

Bảng 5 - 9 trình bày cụ thể những kết quả chính:

Bảng 5: Phân tích lần xuất hiện đầu tiên của đột quy hoặc thuyên tắc hệ thống (TTHT) (tiêu chí chính) trong nghiên cứu RE-LY

	Dabigatran etexilate 150 mg hai lần mỗi ngày	Dabigatran etexilate 110 mg hai lần mỗi ngày	Warfarin
Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên	6076	6015	6022
Đột quy và/hoặc TTHT			
Tỷ lệ (%)	134 (1,11)	183 (1,54)	202 (1,71)
Tỷ số nguy hại so với warfarin (KTC 95%)	0.65 (0,52, 0,81)	0.90 (0,74, 1,10)	
Giá trị p cho đánh giá ưu thế	p = 0,0001	p = 0,2943	

% hàm ý tỷ lệ biến cố hàng năm

*Handwritten signature*

Bảng 6: Phân tích lần xuất hiện đầu tiên của đột quỵ thiếu máu cục bộ hoặc đột quỵ xuất huyết trong thời gian nghiên cứu RE-LY

	Dabigatran etexilate 150 mg hai lần mỗi ngày	Dabigatran etexilate 110 mg hai lần mỗi ngày	Warfarin
Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên	6076	6015	6022
<b>Đột quỵ</b>			
Tỷ lệ (%)	122 (1,01)	171 (1,44)	186 (1,58)
Tỷ số nguy hại so với warfarin (KTC 95%)	0,64 (0,51, 0,81)	0,91 (0,74, 1,12)	
Giá trị p	0,0001	0,3828	
<b>Thuyên tắc hệ thống</b>			
Tỷ lệ (%)	13 (0,11)	15 (0,13)	21 (0,18)
Tỷ số nguy hại so với warfarin (KTC 95%)	0,61 (0,30, 1,21)	0,71 (0,37, 1,38)	
Giá trị p	0,1582	0,3099	
<b>Đột quỵ thiếu máu cục bộ</b>			
Tỷ lệ (%)	103 (0,86)	152 (1,28)	134 (1,14)
Tỷ số nguy hại so với warfarin (KTC 95%)	0,75 (0,58, 0,97)	1,13 (0,89, 1,42)	
Giá trị p	0,0296	0,3139	
<b>Đột quỵ do xuất huyết</b>			
Tỷ lệ (%)	12 (0,10)	14 (0,12)	45 (0,38)
Tỷ số nguy hại so với warfarin (KTC 95%)	0,26 (0,14, 0,49)	0,31 (0,17, 0,56)	
Giá trị p	<0,001	<0,001	

% hàm ý tỷ lệ biến cố hàng năm

Bảng 7: Phân tích tỉ lệ sống còn mọi nguyên nhân và tử nguyên nhân tim mạch trong thời gian nghiên cứu RE-LY

	Dabigatran etexilate 150 mg hai lần mỗi ngày	Dabigatran etexilate 110 mg hai lần mỗi ngày	Warfarin
Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên	6076	6015	6022
<b>Tử vong do mọi nguyên nhân</b>			
Tỷ lệ (%)	438 (3,64)	446 (3,75)	487 (4,13)
Tỷ số nguy hại so với warfarin (KTC 95%)	0,88 (0,77, 1,00)	0,91 (0,80, 1,03)	
Giá trị p	0,0517	0,1308	
<b>Tử vong do nguyên nhân mạch</b>			
Tỷ lệ (%)	274 (2,28)	289 (2,43)	317 (2,69)
Tỷ số nguy hại so với warfarin (KTC 95%)	0,85 (0,72, 0,99)	0,90 (0,77, 1,06)	
Giá trị p	0,0430	0,2081	

% hàm ý tỷ lệ biến cố hàng năm



Lợi ích chung trên lâm sàng (LCLS) được đo bằng tiêu chí gộp không hiệu chỉnh bao gồm đột quy, thuyên tắc hệ thống, thuyên tắc phổi, nhồi máu cơ tim cấp, tử vong do nguyên nhân mạch máu, và chảy máu nặng đã được đánh giá và trình bày trong Bảng 8. Các tỷ lệ biến cố hàng năm đối với nhóm dabigatran etexilate thấp hơn so với nhóm warfarin. Sự giảm nguy cơ ở tiêu chí gộp này lần lượt là 8% và 10% đối với các nhóm điều trị dabigatran etexilate 110 mg hai lần mỗi ngày và 150 mg hai lần mỗi ngày. Các tiêu chí khác được đánh giá bao gồm mọi trường hợp phải nhập viện với kết quả là mức độ nhập viện ít hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm dùng dabigatran etexilate 110 mg hai lần mỗi ngày so với nhóm dùng warfarin (giảm 7% nguy cơ, KTC 95% 0,87, 0,99, p=0,021).

Bảng 8: Các đánh giá khác

	Dabigatran etexilate 150 mg hai lần mỗi ngày	Dabigatran etexilate 110 mg hai lần mỗi ngày	Warfarin
Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên	6076	6015	6022
Đột quy/TTHT/tử vong			
Tỷ lệ (%)	520 (4,32)	577 (4,85)	613 (5,20)
Tỷ số nguy hại so với warfarin (KTC 95%)	0,83 (0,74, 0,93)	0,93 (0,83, 1,045)	
Giá trị p	0,0015	0,2206	
Đột quy/TTHT/thuyên tắc phổi/nhồi máu cơ tim/tử vong/chảy máu nặng (LCLS)			
Tỷ lệ (%)	848 (7,05)	863 (7,25)	925 (7,84)
Tỷ số nguy hại so với warfarin (KTC 95%)	0,90 (0,82, 0,99)	0,92 (0,84, 1,01)	
Giá trị p	0,0254	0,0852	
Thuyên tắc phổi			
Tỷ lệ (%)	18 (0,15)	14 (0,12)	12 (0,10)
Tỷ số nguy hại so với warfarin (KTC 95%)	1,41 (0,71, 3,06)	1,16 (0,54, 2,51)	
Giá trị p	0,2980	0,7076	
Nhồi máu cơ tim cấp (kể cả nhồi máu không có biểu hiện)			
Tỷ lệ (%)	97 (0,81)	98 (0,82)	75 (0,64)
Tỷ số nguy hại so với warfarin (KTC 95%)	1,27 (0,94, 1,71)	1,29 (0,96, 1,75)	
Giá trị p	0,1240	0,0929	

Bảng 9 Xét nghiệm chức năng gan

Trong nghiên cứu RE-LY, khả năng có bất thường các xét nghiệm chức năng gan xảy ra với một tỷ lệ tương đương hoặc thấp hơn ở nhóm bệnh nhân dùng dabigatran etexilate so với bệnh nhân điều trị warfarin.

	Dabigatran etexilate 150 mg hai lần mỗi ngày N (%)	Dabigatran etexilate 110 mg hai lần mỗi ngày N (%)	Warfarin N (%)
Tổng số bệnh nhân điều trị	6059 (100,0)	5983 (100,0)	5998 (100,0)
ALT hoặc AST > 3 x ULN	106 (1,7)	118 (2,0)	125 (2,1)
ALT hoặc AST > 5 x ULN	45 (0,7)	36 (0,6)	50 (0,8)
ALT hoặc AST > 3 x ULN + Bilirubin >2xULN	14 (0,2)	11 (0,2)	21 (0,4)

(ULN = Giới hạn trên của giá trị bình thường, Upper Limit of Normal)

Nghiên cứu lâm sàng trong phòng ngừa thuyên tắc huyết khối ở bệnh nhân thay van tim:

Một nghiên cứu pha II đánh giá dabigatran etexilate và warfarin trong tổng số 252 bệnh nhân mới trải qua phẫu thuật thay van tim (nghĩa là vẫn đang trong thời gian nằm viện) và những bệnh nhân đã thay van tim cách đó hơn ba tháng. Đã quan sát thấy sự mất cân bằng giữa các biến cố thuyên tắc huyết khối và các biến cố chảy máu nói chung (chủ yếu ở mức nhẹ), không ủng hộ cho việc sử dụng dabigatran etexilate. Ở những bệnh nhân hậu phẫu giai đoạn sớm, chảy máu nặng chủ yếu biểu hiện dưới dạng tràn dịch màng tim xuất huyết, đặc biệt ở những bệnh nhân bắt đầu điều trị dabigatran etexilate sớm (vào ngày thứ 3) sau phẫu thuật thay van tim.

### **Dược động học**

Sau khi dùng dabigatran etexilate đường uống ở những người tình nguyện khỏe mạnh, đặc tính dược động học của dabigatran trong huyết tương được đặc trưng bởi sự tăng nhanh nồng độ trong huyết tương, với nồng độ đỉnh ( $C_{max}$ ) đạt được trong khoảng 0,5 - 2,0 giờ sau khi uống.  $C_{max}$ , diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) tỷ lệ với liều dùng. Sau  $C_{max}$ , nồng độ trong huyết tương của dabigatran giảm theo hàm mũ kép với thời gian bán thải trung bình của pha cuối khoảng 11 giờ ở người cao tuổi khỏe mạnh. Sau khi dùng đa liều, thời gian bán thải cuối cùng được ghi nhận vào khoảng 12 - 14 giờ. Thời gian bán thải không phụ thuộc vào liều. Tuy nhiên, thời gian bán thải bị kéo dài nếu chức năng thận suy giảm như trình bày ở Bảng 10 dưới đây. Bảng 10: Thời gian bán thải của dabigatran ở người tình nguyện khỏe mạnh và ở người có chức năng thận suy giảm

<b>Độ lọc cầu thận (CrCl)</b> <b>[mL/phút]</b>	<b>Trung bình nhân (% biến thiên trung bình nhân [gCV%]); giới hạn) thời gian bán thải</b> <b>[giờ]</b>
> 80	13,4 (25,7%; 11,0 - 21,6)
>50 - ≤ 80	15,3 (42,7%; 11,7 - 34,1)
> 30 - ≤ 50	18,4 (18,5%; 13,3 - 23,0)
≤ 30	27,2(15,3%; 21,6 - 35,0)

Sinh khả dụng tuyệt đối của dabigatran sau khi uống dabigatran etexilate với vỏ nang HPMC xấp xỉ 6,5 %.

Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của dabigatran etexilate nhưng gây trì hoãn thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 2 giờ.

Sinh khả dụng đường uống có thể tăng lên khoảng 1,8 lần (+75%) so với công thức viên nang tham chiếu khi các hạt nhỏ được dùng không có vỏ nang HPMC. Do đó, trên lâm sàng cần luôn luôn bảo vệ tính nguyên vẹn của vỏ nang HPMC để tránh vô ý làm tăng sinh khả dụng của dabigatran etexilate. Vì thế, nên khuyên bệnh nhân không mở viên nang và tránh uống các hạt thuốc không được bao bọc (ví dụ rắc thuốc vào thức ăn hoặc cho vào đồ uống) (xem "Liều lượng và cách dùng").

Một nghiên cứu đánh giá sự hấp thu của dabigatran etexilate sau phẫu thuật 1-3 giờ cho thấy quá trình hấp thu bị chậm hơn so với người tình nguyện khỏe mạnh, thể hiện bằng đường cong nồng độ -



thời gian bằng phẳng, không có nồng độ đỉnh tăng cao. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống thuốc 6 giờ, hay khoảng 7 - 9 giờ sau phẫu thuật (nghiên cứu BISTRO Ib). Tuy nhiên cũng cần lưu ý là do ảnh hưởng của những yếu tố khác như gây mê, liệt dạ dày ruột và tác động phẫu thuật, sẽ có một tỉ lệ bệnh nhân chậm hấp thu thuốc bất kể dạng bào chế đường uống. Mặc dù nghiên cứu này không dự đoán được liệu sự giảm hấp thu có tiếp tục xảy ra với các liều tiếp theo không, một nghiên cứu khác đã cho thấy sự chậm và khó hấp thu thuốc thường chỉ xảy ra trong ngày tiến hành phẫu thuật. Trong các ngày tiếp theo, dabigatran được hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng 2 giờ sau khi uống.

Chuyển hoá và thải trừ dabigatran được nghiên cứu sau khi dùng một liều đơn tiêm tĩnh mạch đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ ở những đối tượng nam giới khỏe mạnh. Sau một liều tiêm tĩnh mạch, dẫn chất dabigatran có hoạt tính phóng xạ được thải trừ chủ yếu qua thận (85%). Khoảng 6% liều dùng được thải trừ qua phân. Khoảng 88 - 94% liều dùng đánh dấu đồng vị phóng xạ được thu thập sau 168 giờ kể từ khi dùng thuốc.

Sau khi uống, dabigatran etexilate nhanh chóng chuyển thành dabigatran, dạng có hoạt tính trong huyết tương. Quá trình chuyển tiền chất dabigatran etexilate thành hoạt chất chính dabigatran nhờ enzym xúc tác thủy phân esterase là phản ứng chuyển hoá chủ yếu. Dabigatran là một chất dễ kết hợp tạo thành các acylglucuronides có hoạt tính dược lý. Có 4 chất đồng phân vị trí, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide, mỗi chất chiếm khoảng dưới 10% tổng lượng dabigatran trong huyết tương. Lượng rất nhỏ của các chất chuyển hoá khác chỉ được phát hiện nhờ những phương pháp phân tích có độ nhạy cao. Dabigatran được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi trong nước tiểu với tốc độ khoảng 100 mL/phút tương ứng với tốc độ lọc cầu thận.

Sự gắn kết của dabigatran vào huyết tương người thì thấp (34 - 35%) và không tùy thuộc vào nồng độ. Thể tích phân bố của dabigatran khoảng 60 - 70 L vượt quá thể tích nước của toàn bộ cơ thể cho thấy thuốc phân bố vào mô ở mức trung bình.

### ***Nhóm bệnh nhân đặc biệt***

#### ***Suy thận***

Trong một nghiên cứu pha I, phân bố thuốc (AUC) dabigatran ở những người tình nguyện suy thận trung bình (CrCL 30 - 50 mL/phút) sau khi uống dabigatran etexilate cao gấp xấp xỉ 3 lần so với những người không bị suy thận.

Ở một số ít người tình nguyện suy thận nặng (CrCL 10 - 30 mL/phút), nồng độ dabigatran cao gấp khoảng 6 lần và thời gian bán thải kéo dài khoảng 2 lần so với quan sát ở người không bị suy thận (xem phần Liều lượng và cách dùng và Chống chỉ định).

Thải trừ dabigatran nhờ lọc máu đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD) mà không bị rung nhĩ. Thẩm phân được tiến hành với tốc độ chảy của dịch lọc là 700 mL/phút, kéo dài 4 giờ, tốc độ dòng máu 200 mL/phút hoặc 350 - 390 mL/phút. Phương pháp này loại bỏ tương ứng 50% hoặc 60% nồng độ dabigatran dạng tự do hoặc toàn phần. Lượng thuốc bị loại bỏ nhờ thẩm phân thận tỷ lệ với tốc độ dòng máu. Hoạt tính chống đông máu của dabigatran giảm khi nồng độ trong huyết tương giảm và mối liên quan PK/PD không bị ảnh hưởng bởi cách điều trị này.

Độ thanh thải creatinine trung vị trong nghiên cứu RE-LY là 68,4 mL/phút. Gần một nửa số bệnh nhân trong nghiên cứu RE-LY (45,8%) có CrCL >50 - <80 mL/phút. Nồng độ dabigatran trong huyết tương ở bệnh nhân có độ suy thận trung bình (CrCL khoảng 30 - 50 mL/phút) tương ứng cao gấp 2,29 lần và 1,81 lần trước và sau khi dùng liều tiếp theo so với những bệnh nhân không suy thận (CrCL  $\geq$  80 mL/phút).

#### ***Người cao tuổi:***

Các nghiên cứu dược động học pha 1 chuyên biệt trên người cao tuổi cho thấy AUC tăng khoảng 1,4 đến 1,6 lần (+40 - 60%) và  $C_{max}$  tăng khoảng 1,25 lần (+25%) so với ở người trẻ tuổi.

Giá trị  $AUC_{\tau,ss}$  và  $C_{max,ss}$  ở những đối tượng cao tuổi nam giới và nữ giới (> 65 tuổi) cao xấp xỉ 1,9 lần và 1,6 lần đối với nữ giới cao tuổi so với nữ giới trẻ tuổi và cao hơn 2,2 và 2,0 lần đối với nam giới cao tuổi so với nam giới trong độ tuổi 18 - 40.

Tăng nồng độ dabigatran được quan sát có tương quan với sự giảm độ thanh thải creatinine liên quan đến tuổi tác.

Ảnh hưởng của tuổi tác đến nồng độ dabigatran đã được khẳng định trong nghiên cứu RE-LY với sự tăng khoảng 1,3 lần (+ 31%) nồng độ đáy đối với những đối tượng  $\geq 75$  tuổi và giảm khoảng 22% nồng độ đáy đối với những đối tượng  $< 65$  tuổi so với những bệnh nhân trong độ tuổi 65 và 75.

#### Suy gan:

Trong một nghiên cứu pha 1, nồng độ dabigatran không thay đổi ở 12 bệnh nhân suy gan trung bình (Child Pugh B), so sánh với 12 người thuộc nhóm chứng.

#### Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau đại phẫu chỉnh hình:

Bệnh nhân suy gan từ trung bình đến nặng (phân loại Child-Pugh B và C) hoặc mắc bệnh gan được cho là có bất kỳ tác động nào tới sự sống còn hoặc tăng men gan  $\geq 2$  lần giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN) được loại trừ trong các nghiên cứu lâm sàng.

#### Phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:

Bệnh nhân mắc bệnh gan thể hoạt động nhưng không chỉ giới hạn ở việc gia tăng liên tục men gan  $\geq 2$  lần giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN) hoặc viêm gan A, B hoặc C được loại trừ trong các nghiên cứu lâm sàng.

#### Cân nặng:

Nồng độ đáy của dabigatran là thấp hơn khoảng 20% ở những bệnh nhân có cân nặng  $> 100$  kg so với bệnh nhân có khối lượng cơ thể từ 50 - 100 kg. Phần lớn bệnh nhân (80,8%) có trọng lượng  $\geq 50$  kg và  $< 100$  kg và không có khác biệt rõ ràng nào được phát hiện. Dữ liệu về những bệnh nhân  $\leq 50$  kg còn hạn chế.

#### Giới tính:

Trong các nghiên cứu ban đầu cho phòng ngừa TTHKTM, nồng độ thuốc tăng khoảng 1,4 đến 1,5 lần (+40% tới 50%) ở bệnh nhân nữ. Trên các bệnh nhân nữ giới bị rung nhĩ, nồng độ đáy và nồng độ sau khi uống thuốc tăng trung bình khoảng 1,3 lần (+30%). Phát hiện này không có ảnh hưởng lâm sàng.

#### Chủng tộc:

Dược động học của dabigatran được nghiên cứu trên người tình nguyện da trắng và Nhật Bản dùng liều đơn hoặc đa liều. Chủng tộc không ảnh hưởng tới dược động học của dabigatran tới mức có ảnh hưởng lâm sàng.

Dữ liệu về dược động học của thuốc ở bệnh nhân da đen còn hạn chế và không có gợi ý là có khác biệt liên quan.

#### Tương tác dược động học:

Các nghiên cứu tương tác *in vitro* cho thấy không có sự ức chế hoặc cảm ứng hệ cytochrome P450. Điều này đã được khẳng định bằng các nghiên cứu *in vivo* trên người tình nguyện khoẻ mạnh, không thấy có tương tác giữa điều trị dabigatran etexilate và các thuốc sau: atorvastatin (CYP3A4) và diclofenac (CYP2C9).

*Atorvastatin:* Khi dabigatran được dùng đồng thời với atorvastatin, một cơ chất của CYP3A4, nồng độ của atorvastatin, chất chuyển hóa atorvastatin và của dabigatran là không thay đổi cho thấy không có sự tương tác.

*Diclofenac:* Khi dabigatran etexilate được dùng đồng thời với diclofenac, một cơ chất của CYP2C9, dược động học của cả hai thuốc là không thay đổi điều này cho thấy không có tương tác giữa dabigatran etexilate và diclofenac.

#### Các tương tác với chất ức chế/cảm ứng P-gp

Tiền chất dabigatran etexilate, mà không phải là dabigatran, là một cơ chất của chất vận chuyển P-glycoprotein (P-gp). Do vậy việc dùng đồng thời với các chất ức chế và cảm ứng với chất vận chuyển P-gp đã được khảo sát.



### Dùng đồng thời với chất ức chế P-gp

**Amiodarone:** Khi dabigatran etexilate được dùng đồng thời với một liều đơn dạng uống 600 mg amiodarone, mức độ và tỷ lệ hấp thu của amiodarone và chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc này là DEA về cơ bản không thay đổi. AUC và  $C_{max}$  của dabigatran tương ứng lần lượt tăng khoảng 1,6 lần và 1,5 lần (+60% và 50%). Trong nghiên cứu dược động học của dân số nghiên cứu RE-LY, không có thay đổi đáng kể về nồng độ đáy dabigatran được quan sát ở những bệnh nhân dùng amiodarone (xem mục “Tương tác thuốc”).

**Dronedarone:** Khi dabigatran etexilate và dronedarone được dùng cùng một thời điểm, các giá trị AUC<sub>0-∞</sub> và  $C_{max}$  của dabigatran tương ứng tăng khoảng 2,4 lần và 2,3 lần (+136% và 125%), sau khi dùng đa liều 400 mg dronedarone hai lần mỗi ngày, và khoảng 2,1 lần và 1,9 lần (+114% và 87%), tương ứng sau khi dùng đơn liều 400 mg. Thời gian bán thải và thanh thải qua thận của dabigatran không bị ảnh hưởng bởi dronedarone. Khi dùng đơn liều và đa liều dronedarone 2 giờ sau khi sử dụng dabigatran, AUC<sub>0-∞</sub> tăng tương ứng gấp 1,3 lần và 1,6 lần.

**Verapamil:** Khi dabigatran etexilate được dùng đồng thời với verapamil dạng uống,  $C_{max}$  và AUC của dabigatran tăng phụ thuộc vào thời gian dùng và công thức của chế phẩm verapamil.

Nồng độ dabigatran tăng mạnh nhất được quan sát sau khi dùng một liều của dạng thuốc phóng thích nhanh verapamil một giờ trước khi dùng dabigatran etexilate ( $C_{max}$  tăng khoảng 2,8 lần (+180%) và AUC tăng khoảng 2,5 lần (+150%)). Tác động giảm dần dần khi sử dụng dạng phóng thích chậm (tăng  $C_{max}$  khoảng 1,9 lần (+90%) và AUC khoảng 1,7 lần (+70%)) hoặc dùng nhiều liều verapamil (tăng  $C_{max}$  khoảng 1,6 lần (+60%) và AUC khoảng 1,5 lần (+50%)). Điều này có thể được giải thích do sự cảm ứng P-gp trong ruột do điều trị verapamil kéo dài.

Không có tương tác có ý nghĩa được quan sát khi verapamil được dùng 2 giờ sau khi dùng dabigatran etexilate (tăng  $C_{max}$  khoảng 10% và AUC khoảng 20%). Điều này được giải thích do dabigatran được hấp thu hoàn toàn sau 2 giờ (xem Liều lượng và cách dùng).

Không có dữ liệu sẵn có cho dạng tiêm của verapamil; dựa vào cơ chế tương tác, có thể không có tương tác có ý nghĩa.

Trong nghiên cứu dược động học của dân số nghiên cứu RE-LY, không có thay đổi đáng kể về nồng độ đáy dabigatran được quan sát ở những bệnh nhân dùng verapamil (xem mục “Tương tác thuốc”).

**Ketoconazole:** Ketoconazole toàn thân gây tăng toàn bộ các giá trị AUC<sub>0-∞</sub> và  $C_{max}$  của dabigatran tương ứng khoảng 2,4 lần (+138% và 135%) sau khi dùng liều đơn 400 mg, và tương ứng khoảng 2,5 lần (+153% và 149%) sau khi dùng đa liều 400 mg ketoconazole ngày 1 lần. Ketoconazole không ảnh hưởng đến thời gian đạt nồng độ đỉnh, thời gian bán thải và thời gian tồn lưu trung bình trong cơ thể của thuốc.

**Clarithromycin:** Khi sử dụng clarithromycin 500 mg hai lần mỗi ngày cùng với dabigatran etexilate, không có tương tác dược động học có ý nghĩa trên lâm sàng được ghi nhận (tăng  $C_{max}$  khoảng 15% và AUC khoảng 19%).

**Quinidine:** Quinidine được dùng với liều 200 mg mỗi 2 giờ cho tới tổng liều 1000 mg. Dabigatran etexilate được dùng hai lần mỗi ngày trong 3 ngày liên tiếp, vào ngày thứ 3 có hoặc không có quinidine. AUC<sub>τ,ss</sub> và  $C_{max,ss}$  của dabigatran tăng trung bình khoảng 1,5 lần (lần lượt +53% và 56%) với việc dùng đồng thời quinidine.

**Ticagrelor:** Khi dùng đồng thời liều đơn dabigatran etexilate 75 mg với một liều tải ticagrelor 180 mg, AUC và  $C_{max}$  của dabigatran tương ứng tăng 1,73 lần và 1,95 lần (tăng 73% và 95%). Sau khi dùng đa liều ticagrelor 90 mg hai lần một ngày, mức tăng AUC và  $C_{max}$  của dabigatran ít hơn, tương ứng còn 1,56 lần và 1,46 lần (tăng 56% và 46%).

### Dùng cùng với cơ chất của P-gp

**Digoxin:** Khi dabigatran etexilate được dùng cùng với digoxin, một cơ chất P-gp, không có tương tác về dược động học được ghi nhận. Cả dabigatran và tiền chất dabigatran etexilate đều không ức chế P-gp trên lâm sàng.



### Sử dụng cùng với chất cảm ứng P-gp

*Rifampicine*: Các liều thăm dò trước của chất gây cảm ứng như rifamicine ở liều 600 mg ngày 1 lần trong 7 ngày làm giảm cả nồng độ đỉnh và nồng độ toàn phần dabigatran tương ứng là 65,5% và 67%. Tác động gây cảm ứng bị giảm dần dần đến nồng độ dabigatran gần bằng với mức tham chiếu ở ngày thứ 7 sau khi ngừng điều trị rifampicine. Không thấy sinh khả dụng tăng thêm sau 7 ngày nữa.

### Sử dụng cùng với các chất ức chế kết tập tiểu cầu

*Acetylsalicylic acid (ASA)*: Tác động của việc dùng đồng thời dabigatran etexilate và acid acetylsalicylic (ASA) về nguy cơ xuất huyết đã được nghiên cứu trên những bệnh nhân rung nhĩ trong một nghiên cứu pha II trong đó việc sử dụng ASA ngẫu nhiên được áp dụng. Căn cứ vào phân tích hồi qui logistic, việc sử dụng ASA cùng với dabigatran etexilate 150 mg hai lần mỗi ngày có thể làm tăng nguy cơ gây chảy máu từ 12% đến 18% và 24% tương ứng khi dùng liều 81 mg và 325 mg ASA.

Từ các dữ liệu thu được trong nghiên cứu pha III RE-LY, đã quan sát thấy ASA hoặc clopidogrel sử dụng cùng với dabigatran etexilate ở liều 110 hoặc 150 mg hai lần mỗi ngày có thể gây tăng nguy cơ chảy máu nặng. Tuy nhiên tỷ lệ biến cố chảy máu cao hơn khi dùng cùng với ASA hoặc clopidogrel cũng được ghi nhận đối với warfarin.

Sử dụng NSAID để giảm đau trong thời gian ngắn trước hoặc sau phẫu thuật không làm tăng nguy cơ chảy máu khi điều trị kết hợp với dabigatran etexilate. Bằng chứng về việc sử dụng thường xuyên NSAID có thời gian bán thải dưới 12 giờ trong quá trình điều trị với dabigatran etexilate còn hạn chế và chưa cho thấy tăng nguy cơ chảy máu.

NSAID làm tăng nguy cơ chảy máu trong nghiên cứu RE-LY ở tất cả các nhóm điều trị.

*Clopidogrel*: Trong một nghiên cứu pha I ở nam giới tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời dabigatran etexilate và clopidogrel không làm kéo dài thêm thời gian chảy máu mao mạch (capillary bleeding time) so với đơn trị liệu clopidogrel. Thêm vào đó,  $AUC_{t,ss}$  và  $C_{max,ss}$  của dabigatran và các xét nghiệm đông máu để đánh giá tác dụng của dabigatran như aPTT, ECT, hoặc TT (kháng FIIa) hay xét nghiệm đánh giá khả năng ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) của clopidogrel về cơ bản là không thay đổi khi điều trị kết hợp so với các đơn trị liệu tương ứng. Với một liều clopidogrel ban đầu lên tới 300 hoặc 600 mg,  $AUC_{t,ss}$  và  $C_{max,ss}$  của dabigatran tăng khoảng 1,3 đến 1,4 lần (+ 30 tới 40%). (xem các mục ở trên về ASA).

*Các chất chống kết tập tiểu cầu và chống đông máu khác*: Sử dụng đồng thời dabigatran etexilate và các chất chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu khác có thể làm tăng nguy cơ chảy máu (xem Cảnh báo đặc biệt và thận trọng).

### Sử dụng đồng thời với các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc:

SSRIs làm tăng nguy cơ chảy máu trong tất cả các nhóm điều trị trong nghiên cứu RE-LY.

### Sử dụng cùng với các chất làm tăng pH dạ dày

*Pantoprazole*: Khi dabigatran được sử dụng cùng với pantoprazole, đã quan sát thấy giảm diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trong huyết tương của dabigatran khoảng 30%. Pantoprazole và các chất ức chế bơm proton được sử dụng cùng với dabigatran etexilate trong các nghiên cứu lâm sàng và không ghi nhận ảnh hưởng lên tình trạng chảy máu hoặc hiệu quả.

*Ranitidine*: Sử dụng ranitidine cùng với dabigatran etexilate không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lên mức độ hấp thu của dabigatran.

Những thay đổi trong nồng độ dabigatran, được xác định bằng phân tích dược động học dân số, gây ra bởi thuốc ức chế bơm proton (PPI) và các thuốc kháng acid được xem là không có ý nghĩa lâm sàng do tác động ít (giảm rất ít sinh khả dụng, không đáng kể đối với thuốc kháng acid và 14,6% đối với các PPI. Trong nghiên cứu pha III, RE-LY, sử dụng cùng với PPI không làm giảm nồng độ đáy và nhìn chung chỉ gây giảm nhẹ nồng độ sau khi dùng thuốc (-11%). Do vậy, sử dụng cùng với PPI dường như không làm tăng tỷ lệ đột quỵ hoặc thuyên tắc hệ thống, đặc biệt trong so sánh với warfarin, và vì thế, giảm sinh khả dụng do sử dụng cùng với pantoprazole được cho là không có ý nghĩa lâm sàng.



**Điều kiện bảo quản**

Dạng vỉ :

Bảo quản nguyên trong bao bì để tránh ẩm. Bảo quản không quá 30°C

Dạng chai :

Sau khi mở chai, chỉ sử dụng thuốc trong 04 tháng.

Đóng chặt nắp chai thuốc. Bảo quản nguyên trong bao bì để tránh ẩm. Bảo quản không quá 30°C.

**Trình bày**

Viên nang cứng tương ứng 75mg, 110mg và 150mg.

Dạng trình bày với hàm lượng 75mg và 110mg: Hộp carton chứa 01 chai 60 viên hoặc 1, 3, 6 vỉ x 10 viên nang.

Dạng trình bày với hàm lượng 150mg: Hộp carton chứa 3 vỉ x 10 viên nang.

**Hạn dùng**

36 tháng kể từ ngày sản xuất

**Sản xuất bởi**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Binger Str.173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG  
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ**



PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Việt Hưng*

