

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

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

Số 17104 / QLD-ĐK
V/v thay đổi nội dung
tờ hướng dẫn sử dụng

Hà Nội, ngày 09 tháng 9 năm 2015

Kính gửi: Boehringer Ingelheim International GmbH
Địa chỉ: Binger strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

Tiếp theo công văn số 6509/QLD-ĐK ngày 10/4/2015 của Cục Quản lý Dược, xét đơn đề nghị đề ngày 20/4/2015 và các tài liệu có liên quan của công ty về việc thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 04/2008/TT-BYT ngày 12/5/2008 của Bộ Y tế hướng dẫn ghi nhãn thuốc,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi hướng dẫn sử dụng đối với các thuốc:

1. Pradaxa 75mg, số đăng ký: VN-17271-13
2. Pradaxa 150mg, số đăng ký: VN-17270-13
3. Pradaxa 110mg, số đăng ký: VN-16443-13

Bảng so sánh nội dung thay đổi của hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược đính kèm công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với số thuốc đang lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 03 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được nhập khẩu thuốc trên với hướng dẫn sử dụng cũ của thuốc.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐKT (ĐH).

KT.CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Việt Hùng



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

TĐ/BS ngày 09... tháng 9... năm 2015
(theo công văn 17.104.../QLD-ĐK)

BẢNG SO SÁNH THAY ĐỔI TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
PRADAXA PRADAXA 75 MG, 110 MG, 150 MG VIÊN NANG CỨNG
(SĐK VN-17271-13, VN-16443-13, VN-17270-13)
(Phần thay đổi được in màu đỏ)



Đề mục	Tờ hướng dẫn sử dụng đã được chấp thuận	Tờ hướng dẫn sử dụng dự kiến thay đổi
Tất cả các mục	Sửa tiêu đề: “Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau đại phẫu chỉnh hình” “Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ”	“Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối” “Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF)”
Thành phần	Mực in: Shellac, N-butyl alcohol, isopropyl alcohol, industrial methylated spirit, Iron oxide black (E172), nước tinh khiết, propylene glycol.	Mực in: Shellac, butyl alcohol, isopropyl alcohol, Iron oxide black (E172), purified water, propylene glycol, ethanol dạng khan, kali hydroxid, dung dịch đậm đặc a-mo-ni-ắc.
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.	Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ, như đã từng bị đột quỵ, cơn thoáng thiếu máu não (TIA), tuổi ≥ 75, suy tim (phân loại NYHA ≥ độ II); đái tháo đường; tăng huyết áp. Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan.

		Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan.
Liều lượng và cách dùng	Nên uống PRADAXA viên nang cứng với nước, cùng hoặc không cùng với thức ăn. Người lớn ... <i>Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:</i> 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.	Nên uống PRADAXA viên nang cứng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nên uống PRADAXA cùng với một cốc nước giúp cho việc đưa thuốc vào dạ dày được dễ dàng. Người trưởng thành ... <i>Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):</i> 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. <i>Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan:</i> Liều khuyến cáo hàng ngày của PRADAXA là 300 mg dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần một ngày sau khi điều trị với một thuốc chống đông đường tiêm trong ít nhất 5 ngày. Điều trị nên được tiếp tục cho đến 6 tháng. <i>Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan.</i> Liều khuyến cáo hàng ngày của PRADAXA là 300 mg, dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày. Điều trị có thể kéo dài tùy thuộc vào nguy cơ của từng bệnh nhân. <i>Sot</i>

	<i>Trẻ em:</i> PRADAXA chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân <18 tuổi. Không khuyến cáo điều trị PRADAXA ở trẻ em.
	<i>Suy thận</i> ***

Trẻ em:

Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

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

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVA) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

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

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan:

Đang tiến hành nghiên cứu PRADAXA ở bệnh nhân < 18 tuổi

Chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em. Không khuyến cáo điều trị PRADAXA ở trẻ em.

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.

Đang tiến hành nghiên cứu PRADAXA ở bệnh nhân < 18 tuổi

Chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em. Không khuyến cáo điều trị PRADAXA ở trẻ em.

Suy thận:

...





	<i>Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau đại phẫu chỉnh hình:</i> 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). <i>Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống và giảm tử vong do nguyên nhân mạch máu ở những bệnh nhân rung nhĩ:</i> 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.
--	--

Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

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 quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

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.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan:

Không cần thiết phải chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận có CrCl > 30 mL/phút. Bệnh nhân nên được sử dụng với liều hàng ngày 300 mg dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày.

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.

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 ở những bệnh nhân



	3000 suy thận có CrCl > 30 mL/phút. Bệnh nhân nên được sử dụng với liều hàng ngày 300 mg dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày. Người cao tuổi: ... <i>Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan:</i> Do suy giảm chức năng thận có thể thường gặp 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.). Không cần thiết phải chỉnh liều. bệnh nhân nên được sử dụng với liều hàng ngày 300 mg dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày. <i>Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.</i> 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 249
--	---

--	--

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.,).

Không cần thiết phải chỉnh liều, bệnh nhân nên được sử dụng với liều hàng ngày 300 mg dùng đường uống với viên nang cứng 150 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.

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

...

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan:

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

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.

Không cần thiết phải chỉnh liều, bệnh nhân nên được sử dụng 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:



--	--

...

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan:

Sự xuất hiện của các yếu tố sau có thể làm tăng nguy cơ chảy máu: ví dụ tuổi ≥ 75 , suy thận trung bình (CrCL 30-50 mL/phút), hoặc có tiền sử chảy máu dạ dày-ruột (xem “Thận trọng đặc biệt và cảnh báo”).

Không cần thiết phải chỉnh liều ở bệnh nhân có một yếu tố nguy cơ.

Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế ở những bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ.

Ở nhóm bệnh nhân này, chỉ nên sử dụng PRADAXA khi lợi ích mong đợi vượt trội các nguy cơ chảy máu.

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.

Sự xuất hiện của các yếu tố sau có thể làm tăng nguy cơ chảy máu: ví dụ tuổi ≥ 75 , suy thận trung bình (CrCL 30-50 mL/phút), hoặc có tiền sử chảy máu dạ dày-ruột (xem “Thận trọng đặc biệt và cảnh báo”).

Không cần thiết phải chỉnh liều ở bệnh nhân có một yếu tố nguy cơ.

Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế ở những bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ.

Ở nhóm bệnh nhân này, chỉ nên sử dụng PRADAXA khi lợi ích mong đợi vượt trội các nguy cơ chảy máu.

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

...



	<i>Chuyển từ điều trị PRADAXA sang các thuốc đối kháng Vitamin K:</i> 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
--	---

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan:

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

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.

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 với các thuốc đối kháng Vitamin K sang PRADAXA:

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan:

Nên dừng việc điều trị với chất đối kháng Vitamin K. PRADAXA có thể được dùng ngay khi $INR < 2.0$.

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.

Nên dừng việc điều trị với chất đối kháng Vitamin K. PRADAXA có thể được dùng ngay khi $INR < 2.0$.

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

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVA) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

Thời điểm bắt đầu điều trị VKA nên được điều chỉnh

	trước khi ngừng sử dụng dabigatran etexilate
--	--

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 etexilat

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

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan:

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

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.

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

Quên liều:

...

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan:

		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. <i>Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.</i> 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	• 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)	• Sang thương hoặc các tình trạng được xem là có nguy cơ chảy máu nặng rõ rệt. Điều này có thể bao gồm loét dạ dày tá tràng hiện tại hoặc gần đây, sự xuất hiện của u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, tổn thương cột sống hoặc não gần đây, phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt gần đây, xuất huyết nội sọ gần đây, giãn tĩnh mạch thực quản đã biết hoặc nghi ngờ, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch máu, hoặc các bất thường nghiêm trọng mạch máu trong cột sống hoặc trong não • Điều trị đồng thời với ketoconazole toàn thân, cyclosporin, itraconazol và dronedaron
Tương tác thuốc	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 <i>in vitro</i> . Do đó các tương tác thuốc – thuốc liên quan khó có khả năng xảy ra với dabigatran etexilate hoặc dabigatran (xem “Nhóm bệnh nhân	Dabigatran etexilat và dabigatran không bị chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome P450 và không có tác động trên hệ enzyme cytochrome P450 của người <i>in vitro</i> . Do đó các tương tác thuốc – thuốc liên quan khó có khả năng xảy ra với dabigatran etexilat hoặc



	đặc biệt”).
--	-------------

dabigatran (xem “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

Thuốc chống đông máu và thuốc kháng tiểu cầu kết tập

Không có hoặc chỉ giới hạn kinh nghiệm với các phương pháp điều trị sau đây có thể làm tăng nguy cơ chảy máu khi dùng đồng thời với Pradaxa: thuốc chống đông máu như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH), và các dẫn xuất heparin (fondaparinux, desirudin), các thuốc tiêu huyết khối và thuốc đối kháng vitamin K, rivaroxaban hoặc thuốc chống đông đường uống khác, và các thuốc kháng kết tập tiểu cầu như các thuốc kháng receptor GPIIb/IIIa, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, dextran, và sulfipyrazone.

Từ các dữ liệu thu thập hạn chế trong nghiên cứu giai đoạn III RE LY ở bệnh nhân rung nhĩ, đã quan sát thấy việc sử dụng đồng thời với thuốc chống đông đường uống hoặc đường tiêm khác làm tỷ lệ chảy máu nghiêm trọng ở cả nhóm điều trị với dabigatran etexilat và warfarin xấp xỉ khoảng 2.5 lần, chủ yếu liên quan đến tình huống khi chuyển đổi từ một thuốc chống đông máu này sang thuốc khác.

Heparin không phân đoạn (UFH) có thể được sử dụng ở những liều cần thiết để duy trì một catheter tĩnh mạch trung tâm hoặc động mạch.

Clopidogrel và ASA: từ các dữ liệu thu thập được trong nghiên cứu pha III RE-LY, đã quan sát thấy tỷ lệ chảy máu nghiêm trọng tăng xấp xỉ 2 lần khi sử dụng đồng thời với thuốc kháng kết tập tiểu cầu, ASA hoặc clopidogrel ở cả hai nhóm dabigatran etexilat và warfarin.

Clopidogrel: Trong một nghiên cứu pha I ở nam giới tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời dabigatran etexilat 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 nạp clopidogrel 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 dưới về ASA).

ASA: Tác động của việc dùng đồng thời dabigatran etexilat 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 etexilat 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.

NSAIDs: 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 etexilat. Khi sử dụng thường xuyên trong nghiên cứu RE-LY, NSAIDs làm tăng nguy cơ chảy máu xấp xỉ khoảng 50% ở cả hai nhóm dùng dabigatran etexilat và warfarin. Do vậy, vì có nguy cơ chảy máu, đáng chú ý với các NSAID có thời gian bán thải >12 giờ, khuyến cáo theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu.

Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH): Việc sử dụng đồng thời các LMWH, như enoxaparin và dabigatran etexilat chưa được nghiên cứu một cách cụ thể. Sau khi chuyển từ 3 ngày điều trị mỗi ngày một lần 40 mg enoxaparin tiêm dưới da, ở thời điểm 24

I

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”.

giờ sau liều cuối cùng của enoxaparin thì nồng độ theo thời gian của dabigatran hơi thấp hơn so với sau khi dùng dabigatran etexilat một mình (liều đơn 220 mg). Hoạt tính kháng yếu tố FXa/FIIa cao hơn được quan sát thấy sau khi dùng dabigatran etexilat có điều trị trước đó bằng enoxaparin so với sau khi điều trị dabigatran etexilat một mình. Điều này được xem xét do ảnh hưởng của việc điều trị với enoxaparin, và xem như không có liên quan về mặt lâm sàng. Các test chống đông máu khác liên quan đến dabigatran không bị thay đổi đáng kể bởi việc điều trị trước đó với enoxaparin.

Tương tác P-glycoprotein:

Các thuốc ức chế P-glycoprotein:

Dabigatran etexilat 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.

Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

Về việc sử dụng đồng thời với các chất ức chế P-gp và liều lượng của PRADAXA trong chỉ định này xin xem “Liều lượng và cách dùng” và “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”.

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân



	<i>Amiodarone:</i> 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. <i>Verapamil:</i> 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
--	---

trường thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

Đối với các chất ức chế P-gp khác được liệt kê ở trên không cần chỉnh liều PRADAXA trong chỉ định này.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan.

Đối với các chất ức chế P-gp được liệt kê ở trên không cần chỉnh liều PRADAXA trong chỉ định này.

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.

Đối với các chất ức chế P-gp được liệt kê ở trên không cần chỉnh liều PRADAXA trong chỉ định này.

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).

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trường thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

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

	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. <i>Quinidine:</i> 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”). <i>Clarithromycin:</i> 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”). <i>Ketoconazole:</i> 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”). <i>Dronedarone:</i> 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”). <i>Ticagrelor :</i> 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.
--	---

verapamil (xem “Nhóm bệnh nhân đặc biệt”).

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trường thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

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 :

Khi dùng đồng thời liều đơn dabigatran etexilat 75 mg với một liều nạp ticagrelor 180 mg, AUC và C_{max} của

205

	<u>Các thuốc là cơ chất của P- glycoprotein:</u> 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”).
--	--

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%).

Sử dụng đồng thời một liều nạp 180 mg ticagrelor và 110 mg dabigatran etexilat (ở trạng thái ổn định) gây tăng $AUC_{\tau,ss}$ và $C_{max,ss}$ của dabigatran tương ứng là 1,49 lần và 1,65 (+49% và 65%) so với dabigatran etexilat khi dùng một mình. Khi dùng một liều nạp 180 mg ticagrelor 2 giờ sau khi dùng dabigatran etexilat (ở trạng thái ổn định), gia tăng $AUC_{\tau,ss}$ và $C_{max,ss}$ của dabigatran tương ứng giảm xuống còn 1,27 lần và 1,23 lần so với dabigatran etexilat khi dùng một mình. Sử dụng đồng thời một liều ticagrelor 90 mg hai lần một ngày (liều duy trì) với 110 mg dabigatran etexilat gây tăng tương ứng $AUC_{\tau,ss}$ và $C_{max,ss}$ đã được hiệu chỉnh là 1,26 và 1,29 lần so với dabigatran etexilat khi dùng một mình.

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").

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.

pH dạ dày

Pantoprazole: Khi dabigatran được sử dụng cùng với



	<u>Thuốc gây cảm ứng P-glycoprotein:</u> Sau 7 ngày điều trị với 600 mg rifampicin ngày 1 lần cả AUC_{0-∞} 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”).	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 (PPI) được sử dụng cùng với dabigatran etexilat trong các nghiên cứu lâm sàng và điều trị đồng thời với PPI dường như không làm giảm hiệu quả của Pradaxa. <i>Ranitidine:</i> Sử dụng ranitidine cùng với Pradaxa không gây ảnh hưởng liên quan trên lâm sàng tới mức độ hấp thu của dabigatran. <u>Thuốc gây cảm ứng P-glycoprotein:</u> Sau 7 ngày điều trị với 600 mg rifampicin ngày 1 lần cả AUC_{0-∞} 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”).
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.	Tính an toàn của PRADAXA nhìn chung đã được đánh giá trên 38.141 bệnh nhân được điều trị trong 11 nghiên cứu lâm sàng; trong đó có 23.393 bệnh nhân được điều trị với PRADAXA. <i>Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:</i> Các nghiên cứu ban đầu trong phòng ngừa TTHKTM sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối với tổng số 10.795 bệnh nhân được điều trị trong 6 nghiên cứu có nhóm chứng được

	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.
--	--

sử dụng ít nhất một liều dabigatran etexilat (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 etexilat một lần mỗi ngày.

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

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 etexilat. Trong số đó, 6.059 bệnh nhân điều trị với liều dabigatran etexilat 150 mg hai lần mỗi ngày, trong khi 5.983 bệnh nhân dùng liều 110 mg hai lần mỗi ngày.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan.

Trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị DVT/PE cấp tính (RE-COVER, RE-COVER II), tổng cộng có 2.553 bệnh nhân được đánh giá tính an toàn đối với dabigatran etexilat. Tất cả các bệnh nhân được điều trị với dabigatran etexilat 150 mg hai lần mỗi ngày.

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.

Trong các thử nghiệm lâm sàng phòng ngừa DVT/PE tái phát (RE-MEDY, RE-SONATE), tổng cộng có 2.114 bệnh nhân được điều trị với dabigatran etexilat; 552 trong số 2.114 bệnh nhân được chuyển từ thử nghiệm RE-COVER (điều trị DVT/PE cấp tính sang

24

	<i>Chảy máu</i> 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. ...
--	---

thử nghiệm RE-MEDY và được xem là những bệnh nhân tham gia cả điều trị cấp tính và tái phát. Tất cả các bệnh nhân được điều trị với dabigatran etexilat 150 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), 14% bệnh nhân điều trị DVT/PE cấp tính (thời gian điều trị kéo dài cho tới 6 tháng) và 15% bệnh nhân điều trị phòng ngừa DVT/PE tái phát (thời gian điều trị kéo dài cho tới 36 tháng) 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 16,6% bệnh nhân rung nhĩ điều trị dài hạn phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống và 14,4% bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE). Tỷ lệ bệnh nhân bị chảy máu là 19,4% trong thử nghiệm RE-MEDY về DVT/PE tái phát và 10,5% trong thử nghiệm RE-SONATE.

...
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan.

Định nghĩa chảy máu nặng (MBE) theo khuyến cáo

W

		của Hội Huyết khối và Chăm máu Quốc tế. Một biên cố chảy máu được phân loại như chảy máu nặng khi đáp ứng ít nhất một trong số các tiêu chí sau: • Chảy máu gây tử vong • Chảy máu có biểu hiện triệu chứng ở một vị trí hoặc cơ quan quan trọng, như nội sọ, trong tủy sống, nội nhãn, sau phúc mạc, chảy máu trong khớp hoặc chảy máu màng ngoài tim, hoặc chảy máu trong cơ với hội chứng chèn ép khoang. Để xác định chảy máu ở một vị trí hoặc cơ quan quan trọng là chảy máu nặng thì phải đi kèm với biểu hiện trên lâm sàng. • Chảy máu gây giảm hemoglobin 20 g/L (1.24 mmol/L) hoặc nhiều hơn, hoặc dẫn tới phải truyền 2 hoặc nhiều hơn đơn vị máu toàn phần hoặc hồng cầu. Trong một phân tích tổng hợp của 2 nghiên cứu lâm sàng then chốt (RE-COVER, RE-COVER II) trong điều trị DVT/PE cấp tính, các đối tượng được ngẫu nhiên dùng dabigatran etexilat có tỷ lệ chảy máu thấp hơn có ý nghĩa thống kê. • Các biến cố chảy máu nặng (tỉ số nguy cơ 0.60 (0.36, 0.99)) • Các biến cố chảy máu liên quan trên lâm sàng hoặc nặng (CRBE) (tỉ số nguy cơ 0.56 (0.45, 0.71)) • Bất kỳ biến cố chảy máu nào (tỉ số nguy cơ
--	--	--

27



--	--

0.67 (0.59, 0.77))

Tất cả đều vượt trội so với warfarin.

Biến cố chảy máu cho cả hai nhóm điều trị được tính từ lần đầu tiên dùng dabigatran etexilat hoặc warfarin sau khi đã ngừng điều trị đường tiêm (chỉ uống trong giai đoạn điều trị). Như vậy sẽ bao gồm cả những biến cố chảy máu xuất hiện trong quá trình điều trị với dabigatran. Tất cả các biến cố chảy máu xuất hiện trong quá trình điều trị với warfarin được bao gồm ngoại trừ những trường hợp trùng lặp trong giai đoạn điều trị warfarin và trị liệu dạng tiêm.

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan:

Định nghĩa chảy máu nặng (MBE) theo khuyến cáo của Hội Huyết khối và Chăm máu Quốc tế. Một biến cố chảy máu trong nghiên cứu RE-MEDY được phân loại là chảy máu nặng khi đáp ứng ít nhất một trong số các tiêu chí sau:

- Chảy máu gây tử vong
- Biểu hiện chảy máu ở một vị trí hoặc cơ quan quan trọng, như nội sọ, trong tủy sống, nội nhãn, sau phúc mạc, chảy máu trong khớp hoặc chảy máu màng ngoài tim, hoặc chảy máu trong cơ với hội chứng chèn ép khoang.

Để xác định chảy máu ở một vị trí hoặc cơ quan quan trọng như chảy máu nặng phải đi kèm với biểu hiện trên lâm sàng.

- Chảy máu gây giảm hemoglobin 20 g/L (1.24 mmol/L) hoặc nhiều hơn, hoặc dẫn tới phải



[illegible]

truyền 2 hoặc nhiều hơn đơn vị máu toàn phần hoặc hồng cầu.

Trong nghiên cứu RE-MEDY, bệnh nhân được ngẫu nhiên dùng dabigatran etexilat chảy máu ít hơn có ý nghĩa so với dùng warfarin trong những phân loại sau: các biến cố chảy máu nặng hoặc những biến cố chảy máu có biểu hiện lâm sàng (tỉ số nguy cơ 0.55 (0.41, 0.72), $p<0.0001$) và bất kỳ biến cố chảy máu nào (tỉ số nguy cơ 0.71 (0.61, 0.83), $p<0.0001$).

Một biến cố chảy máu trong nghiên cứu RE-SONATE được phân loại là chảy máu nặng khi đáp ứng ít nhất một trong số các tiêu chí sau:

- Chảy máu gây tử vong
- Đi kèm với giảm hemoglobin 2 g/dL hoặc nhiều hơn
- Dẫn đến truyền ≥ 2 đơn vị máu toàn phần hoặc hồng cầu lắng
- Biểu hiện chảy máu ở một vị trí quan trọng, như nội sọ, trong tuỷ sống, nội nhãn cầu, sau phúc mạc, chảy máu trong khớp, hoặc chảy máu trong cơ với hội chứng chèn ép khoang, sau phúc mạc.

Trong nghiên cứu RE-SONATE, tỉ lệ chảy máu nặng là thấp (2 bệnh nhân chảy máu nặng (0.3%) khi dùng dabigatran etexilat so với 0 bệnh nhân chảy máu nặng khi dùng giả được. Tỉ lệ các biến cố chảy máu nặng hoặc chảy máu có biểu hiện trên lâm sàng là cao hơn ở nhóm dabigatran etexilat so với nhóm dùng giả được (5,3% so với 2,0%).

	<u>Tác dụng phụ:</u> 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 quỵ 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.
--	--

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 **bốn** 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 etexilat và các biến cố liên quan đến chảy máu có thể xảy ra ở các cơ quan và vị trí giải phẫu khác nhau.

Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

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

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

Tỷ lệ các tác dụng phụ quan sát được của dabigatran etexilat ở những bệnh nhân điều trị trong phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ là nằm trong phạm vi tương tự warfarin ngoại trừ rối loạn dạ dày ruột có

sol

	Bảng 2: Các tác dụng phụ được xác định từ các nghiên cứu phòng ngừa tiên phát tại bệnh TTHKTM sau đại phẫu chỉnh hình và phòng ngừa đột quỵ do thrombotic mạch và thrombotic hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ:
--	--

một tỷ lệ cao hơn ở trong nhóm dùng dabigatran etexilat.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan.

Tần suất chung của các tác dụng phụ ở những bệnh nhân dùng PRADAXA điều trị DVT/PE cấp tính là thấp hơn so với warfarin (14,2% so với 18,9%).

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan:

Tần xuất chung của các tác dụng phụ ở những bệnh nhân dùng PRADAXA điều trị ngăn ngừa DVT/PE là thấp hơn so với warfarin (14,6% so với 19,6%); so với giả dược thì tần xuất này cao hơn (14,6% so với 6,5%).

Bảng 2:

Các tác dụng phụ được xác định từ

- *Các nghiên cứu phòng ngừa tiên phát tại bệnh TTHKTM sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối*
- *Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF)*
- *Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan*
- *Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư*

201

	... Rối loạn dạ dày ruột Xuất huyết tiêu hóa , đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, loét dạ dày, viêm thực quản dạ dày, ...	<i>vong liên quan.</i> ... Rối loạn dạ dày ruột Xuất huyết tiêu hóa , đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, loét dạ dày kể cả loét thực quản, viêm thực quản dạ dày, <i>Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa từ vong liên quan.</i> Không có <i>Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và từ vong liên quan:</i> Không có
Đặc tính dược lý học		... Nghiên cứu RE-LY mở rộng (RELY-ABLE) cung cấp thêm thông tin an toàn trên một số lượng lớn bệnh nhân tiếp tục sử dụng cùng liều dabigatran etexilat như trong thử nghiệm RE-LY. Bệnh nhân đủ điều kiện cho nghiên cứu RELY-ABLE nếu không ngưng vĩnh viễn thuốc nghiên cứu tại thời điểm khám lần cuối cùng của nghiên cứu RE-LY. Bệnh nhân tham gia tiếp tục sử dụng cùng liều dabigatran etexilat mà đôi được phân ngẫu nhiên trong RE-LY, cho đến 43 tháng theo dõi sau nghiên cứu RE-LY (trung bình tổng thời gian theo dõi RE-LY + RELY-ABLE là 4.5 năm). Có 5897 bệnh nhân tham gia, đại diện cho 49% bệnh nhân ban đầu được phân ngẫu nhiên dùng dabigatran etexilat trong RE-

--	--

LY và 86% bệnh nhân trong RELY-ABLE.

Tính an toàn dài hạn của dabigatran etexilat đã được xác nhận ở cả hai mức liều thử nghiệm trong 2.5 năm tiếp theo điều trị ở nghiên cứu RELY - ABLE, thời gian dùng thuốc tối đa là hơn 6 năm (tổng cộng thời gian sử dụng trong RELY và RELY - ABLE). Không có phát hiện mới nào về tính an toàn.

Tỷ lệ của các biến cố bao gồm chảy máu nghiêm trọng và biến cố chảy máu khác là phù hợp với ghi nhận trong RE-LY.

Thử nghiệm lâm sàng trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tử vong liên quan :

Bằng chứng lâm sàng cho thấy dabigatran etexilat là một thuốc an toàn và hiệu quả trong điều trị DVT và/hoặc PE trong hai nghiên cứu lặp lại đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song RE-COVER và RE-COVER II. Những nghiên cứu này so sánh dabigatran etexilat (150 mg hai lần mỗi ngày) với warfarin (INR đích 2.0-3.0) ở những bệnh nhân điều trị DVT cấp tính và/hoặc PE.

Mục tiêu chính của những nghiên cứu này là xác định liệu dabigatran có không thua kém so với warfarin hay không trong việc làm giảm xuất hiện của tiêu chí chính là một tổ hợp của triệu chứng tái phát DVT và/hoặc PE và tử vong liên quan trong vòng 6 tháng điều trị cấp tính.

Trong nghiên cứu tổng hợp RE-COVER và RE-

--	--

COVER II, tổng cộng có 5.153 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên và 5.107 bệnh nhân được điều trị. Các biến cố được liệt kê tại thời điểm ban đầu : DVT – 68.5%, PE – 22.2%, PE và DVT - 9.1%. Các yếu tố nguy cơ có tần xuất nhiều nhất là tiền sử DVT và/hoặc PE – 21.5%, phẫu thuật/tổn thương – 18.1%, suy tĩnh mạch – 17.6%, và kéo dài thời gian bất động – 14.6%. Đặc điểm ban đầu của bệnh nhân : tuổi trung bình là 54.8, nam giới 59.5%, Người da trắng 86.1%, người Châu Á 11.8%, Người da đen 2.1%. Bệnh tật đi kèm bao gồm : tăng huyết áp 35.5%, đái tháo đường 9.0%, bệnh mạch vành (CAD) 6.8% và loét dạ dày hoặc tá tràng 4.1%.

Thời gian điều trị dabigatran với liều cố định là 174.0 ngày mà không cần theo dõi đông máu. Đối với những bệnh nhân được ngẫu nhiên dùng warfarin, thời gian trung vị trong khoảng điều trị (INR 2.0 đến 3.0) là 60.6%. Các thuốc dùng đồng thời bao gồm giãn mạch 28.5%, các thuốc tác động trên hệ renin angiotensin 24.7%, các thuốc hạ lipid máu 19.1%, chẹn beta 14.8%, chẹn kênh calci 9.7%, NSAIDs 21.7%, aspirin 9.2%, các thuốc chống kết tập tiểu cầu 0.7%, các thuốc ức chế P-gp 2.0% (verapamil – 1.2% và amiodarone – 0.4%).

Hai thử nghiệm RE-COVER và RE-COVER II, ở những bệnh nhân bị DVT cấp tính và/hoặc PE được điều trị ban đầu trong ít nhất 5 ngày đường tiêm, cho thấy điều trị với dabigatran etexilat 150 mg hai lần mỗi ngày là không thua kém so với điều trị cùng warfarin (giá trị p không thua kém : RE-COVER

--	--

$p<0.0001$, RE-COVER II $p=0.0002$). Các biến cố chảy máu (MBEs, MBE/CRBE và bất kỳ chảy máu nào) là thấp hơn có ý nghĩa ở những bệnh nhân dùng dabigatran etexilat 150 mg hai lần mỗi ngày so với dùng warfarin.

Bảng 10

Phân tích tiêu chí chính và tiêu chí phụ về hiệu quả (VTE là một tổ hợp của DVT và/hoặc PE) cho đến kết thúc giai đoạn sau điều trị đối với nghiên cứu RE-COVER, và RE-COVER II

	Dabigatran etexilat 150 mg	Warfarin
Tổng hợp RE-COVER/RE-COVER II		
Số lượng bệnh nhân, n (%)	2.553 (100,0)	2.554 (100,0)
VTE có triệu chứng tái phát và tử vong liên quan	68 (2,7)	62 (2,4)
Tỉ số nguy cơ	1,09	
KTC 95%	(0,77, 1,54)	
Tiêu chí phụ về hiệu quả		
VTE có triệu chứng tái phát và tử vong liên quan do mọi nguyên nhân	109 (4,3)	104 (4,1)

--	--

KTC 95%	3.52, 5.13	3.34, 4.91
DVT có triệu chứng	45 (1.8)	39 (1.5)
KTC 95%	1.29, 2.35	1.09, 2.08
PE có triệu chứng	27 (1.1)	26 (1.0)
KTC 95%	0.70, 1.54	0.67, 1.49
Tử vong liên quan đến VTE	4 (0.2)	3 (0.1)
KTC 95%	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Tử vong do mọi nguyên nhân	51 (2.0)	52 (2.0)
KTC 95%	1.49, 2.62	1.52, 2.66

Đánh giá các thông số khác

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan.

Tần suất xuất hiện nhồi máu cơ tim (MI) thấp ở 4 nhóm trong các nghiên cứu VTE trong tất cả nhóm điều trị. Tử vong tim mạch xuất hiện ở một bệnh nhân ở nhóm điều trị với warfarin.

Trong 3 nghiên cứu có đối chứng thuốc, tỉ lệ nhồi máu cơ tim được báo cáo cao hơn ở những bệnh nhân điều trị với dabigatran etexilat (20; 0.5%) so với nhóm dùng warfarin (5; 0.1%).

Trong nghiên cứu RE-SONATE, nghiên cứu so sánh dabigatran etexilat và giả dược, có một biến cố nhồi máu cơ tim trong mỗi một nhóm điều trị dẫn đến tỉ lệ MI ở nhóm dùng dabigatran là tương tự tỉ lệ MI ở nhóm dùng giả dược.



--	--

Các kiểm tra chức năng gan

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan.

Trong các nghiên cứu có đối chứng thuốc RE-COVER, RE-COVER II và RE-MEDY, khả năng bất thường các kiểm tra chức năng gan (LFT) xuất hiện ở một tỉ lệ tương tự hoặc thấp hơn ở nhóm sử dụng dabigatran etexilat so với nhóm dùng warfarin. Trong RE-SONATE, không có sự khác biệt đáng kể về các giá trị bất thường chức năng gan đáng kể có thể trên lâm sàng ở nhóm bệnh nhân dùng dabigatran so với nhóm dùng giả dược.

Các nghiên cứu lâm sàng trong Phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi và tử vong liên quan:

Bằng chứng lâm sàng cho thấy dabigatran etexilat là một trị liệu hiệu quả và an toàn đối với DVT tái phát và/hoặc PE. Hai nghiên cứu mù đôi, nhóm song song, ngẫu nhiên được tiến hành trên những bệnh nhân trước đó đã được điều trị với các thuốc chống đông máu. RE-MEDY, một nghiên cứu có kiểm soát với warfarin, tuyển chọn những bệnh nhân đã được điều trị 3 đến 12 tháng và cần thêm các thuốc chống đông khác và RE-SONATE, một nghiên cứu có đối chứng với giả dược, tuyển chọn những bệnh nhân đã được điều trị với các thuốc ức chế Vitamin K từ 6-18 tháng.

Mục tiêu của nghiên cứu RE-MEDY là so sánh tính an toàn và hiệu quả của thuốc dabigatran etexilat dạng uống (150 mg hai lần mỗi ngày) (INR đích 2.0-3.0) đối với điều trị dài hạn và phòng ngừa tái phát biểu

Shah

--	--

hiện của DVT và/hoặc PE. Tổng cộng có khoảng 2866 bệnh nhân được phân loại ngẫu nhiên và 2856 bệnh nhân được điều trị. Danh sách biến cố ở thời điểm ban đầu: DVT - 65,1%, PE - 23,1%, PE và DVT - 11,7%. Đặc điểm của bệnh nhân ở thời điểm ban đầu: tuổi trung bình 54,6, nam giới 61,0%, người Da trắng 90,1%, Châu Á 7,9%, Người da đen 2,0%. Bệnh đồng thời bao gồm tăng huyết áp 38,6%, đái tháo đường 9,0%, CAD 7,2% và loét dạ dày và đường tiêu hoá 3,8%. Các thuốc điều trị đồng thời: các thuốc hoạt động trên hệ renin-angiotensin 27,9%, giãn mạch 26,7%, các thuốc làm giảm mỡ máu 20,6%, NSAIDs 18,3%, chẹn beta 16,3%, chẹn kênh calci 11,1%, aspirin 7,7%, ức chế P-gp 2,7% (verapamil 1,2% và amiodarone 0,7%), kháng tiêu cầu 0,9%. Trong giai đoạn điều trị với dabigatran etexilat từ 6-36 tháng (trung vị 534,0 ngày). Đối với những bệnh nhân được ngẫu nhiên dùng warfarin, thời gian trung vị trong giới hạn điều trị (INR 2,0-3,0) là 64,9%.

RE-MEDY cho thấy điều trị với dabigatran etexilat 150 mg hai lần mỗi ngày là không thua kém so với warfarin ($p=0.0135$ không thua kém). Các biến cố chảy máu (MBE/CRBE; bất kỳ loại chảy máu nào thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân điều trị với dabigatran etexilat so với những bệnh nhân dùng warfarin.

Trong một phân tích tổng hợp từ nghiên cứu RECOVER/RE-COVER II, trong RE-MEDY sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế P-gp đã được báo cáo ở một vài bệnh nhân (2,7%); verapamil (1,2%) và

--	--

amiodarone (0,7%) là thường xuyên nhất. Trong một nghiên cứu tổng hợp điều trị VTE cấp tính, sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế P-gp đã được báo cáo ở một vài bệnh nhân (2,0%); thường xuyên nhất là verapamil (nhìn chung là 1,2%) và amiodarone (nhìn chung là 0,4%).

Bảng 11 cho thấy kết quả chính chi tiết của nghiên cứu RE-MEDY.

Bảng 11: Phân tích tiêu chí chính và tiêu chí phụ về hiệu quả (VTE là một tổ hợp của DVT và/hoặc PE) cho đến kết thúc giai đoạn sau điều trị đối với nghiên cứu RE-MEDY.

	Dabigatran etexilat 150 mg	Warfarin
RE-MEDY.		
Số lượng bệnh nhân, n (%)	1.430 (100,0)	1.426 (100,0)
VTE có triệu chứng tái phát và tử vong liên quan	26 (1,8)	18 (1,3)
Tỉ số nguy cơ so với warfarin	1,44	
KTC 95%	0,78, 2,64	
Giá trị p (không thua kém)	0,0135	
Bệnh nhân có biến cố đến 18 tháng	22	17

--	--

Nguy cơ tích lũy đến 18 tháng (%)	1,7	1,4
Khác biệt nguy cơ so với warfarin (%)	0,4	
KTC 95%	-0.5, 1.2	
Giá trị p (không thua kém)	<0.0001	
Tiêu chí phụ về hiệu quả		
VTE có triệu chứng tái phát và tử vong liên quan do mọi nguyên nhân	42 (2.9)	36 (2.5)
KTC 95%	2.12, 3.95	1.77, 3.48
DVT có triệu chứng	17 (1.2)	13 (0.9)
KTC 95%	0.69, 1.90	0.49, 1.55
PE có triệu chứng	10 (0.7)	5 (0.4)
KTC 95%	0.34, 1.28	0.11, 0.82
Tử vong liên quan đến VTE	1 (0.1)	1 (0.1)
KTC 95%	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Tử vong do mọi nguyên nhân	17 (1.2)	19 (1.3)
KTC 95%	0.69, 1.90	0.80, 2.07

Mục tiêu của nghiên cứu RE-SONATE là đánh giá tính vượt trội của dabigatran etexilat so với giả dược trong phòng ngừa triệu chứng DVT và/hoặc PE tái

Handwritten signature

--	--

phát ở những bệnh nhân trước đó đã điều trị từ 6 đến 18 tháng với VKA. Thời gian điều trị dự định là 6 tháng với dabigatran etexilat 150 mg hai lần mỗi ngày mà không cần theo dõi.

Danh sách các biến cố tại thời điểm ban đầu: DVT 64.5%, PE 27.8% và DVT 7.7%. Tổng cộng có 1.353 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên và 1.343 bệnh nhân được điều trị. Đặc điểm ban đầu của bệnh nhân: tuổi trung bình 55.8%, nam giới 55.5%. Người da trắng 89.0%, châu á 9.3%, da đen 1.7%. Các bệnh đồng thời là tăng huyết áp 38.8%, đái tháo đường 8.0%, CAD 6.0% và loét dạ dày hoặc tá tràng 4.5%. Các thuốc điều trị đồng thời: các thuốc hoạt động trên hệ renin-angiotensin 28.7%, giãn mạch 19.4%, các thuốc làm giảm mỡ máu 17.9%, chẹn beta 18.5%, chẹn kênh calci 18.5%, NSAIDs 12.1%, aspirin 8.3%, kháng tiểu cầu 0.7%, ức chế P-gp 1.7% (verapamil 1.0% và amiodarone 0.3%).

Nghiên cứu RE-SONATE cho thấy dabigatran etexilat là vượt trội so với giả dược trong phòng ngừa các biến cố tái phát biểu hiện DVT/PE tái phát bao gồm tử vong chưa giải thích được, với nguy cơ giảm 92% trong suốt giai đoạn điều trị ($p<0.0001$). Các phân tích độ nhạy của tiêu chí chính và các tiêu chí phụ cho thấy tính vượt trội của dabigatran etexilat so với giả dược. Tỷ lệ của MBE và tổ hợp MBE/CRBE là cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân dùng dabigatran etexilat so với những bệnh nhân dùng giả dược.

Nghiên cứu bao gồm giai đoạn theo dõi 12 tháng sau khi kết thúc điều trị. Sau khi ngừng dùng thuốc

Đạt

--	--

ngiên cứu, hiệu quả được duy trì cho đến cuối giai đoạn theo dõi cho thấy hiệu quả điều trị ban đầu của dabigatran etexilat được duy trì. Không quan sát thấy có ảnh hưởng đối ngược. Tại cuối thời điểm theo dõi các biến cố VTE ở những bệnh nhân điều trị với dabigatran etexilat là 6.9% so với 10.7% ở nhóm dùng giả dược (tỉ số nguy cơ 0,61 (0,42, 0,88), $p=0.0082$).

Bảng 12 cho thấy kết quả chính chi tiết của nghiên cứu RE-SONATE.

Bảng 12: Phân tích tiêu chí chính và tiêu chí phụ về hiệu quả (VTE là một tổ hợp của DVT và/hoặc PE) cho đến kết thúc giai đoạn sau điều trị đối với nghiên cứu RE-SONATE.

	Dabigatran etexilat 150 mg	Giả dược
RE-SONATE.		
Số lượng bệnh nhân n (%)	681 (100,0)	662 (100,0)
VTE có triệu chứng tái phát và tử vong liên quan	3 (0,4)	37 (5,6)
Tỉ số nguy cơ	0,08	
KTC 95%	0,02, 0,25	
Giá trị p	<0,0001	
Tiêu chí phụ về hiệu quả		
VTE có triệu chứng tái phát và tử vong liên quan do mọi nguyên nhân	3 (0,4)	37 (5,6)

--	--

KTC 95%	0,09, 1,28	3,97, 7,62
DVT có triệu chứng	2 (0,3)	23 (3,5)
KTC 95%	0,04, 1,06	2,21, 5,17
PE có triệu chứng	1 (0,1)	14 (2,1)
KTC 95%	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Tử vong liên quan VTE	0 (0)	0 (0)
KTC 95%	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Tử vong không giải thích được	0 (0)	2 (0,3)
KTC 95%	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Tử vong do mọi nguyên nhân	0 (0)	2 (0,3)
KTC 95%	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Các tiêu chuẩn được đánh giá

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan:

Tần suất xuất hiện nhồi máu cơ tim thấp ở tất cả 4 nhóm trong các nghiên cứu VTE trong các nhóm điều trị. Tử vong tim mạch xuất hiện ở một bệnh nhân ở nhóm điều trị với warfarin.

Trong 3 nghiên cứu có đối chứng thuốc, tỉ lệ nhồi máu cơ tim được báo cáo cao hơn ở những bệnh nhân điều trị với dabigatran etexilat (20; 0,5%) so với nhóm dùng warfarin (5; 0,1%).

Trong nghiên cứu RE-SONATE, nghiên cứu so sánh dabigatran etexilat và giả được, có một biến cố nhồi



		máu cơ tim trong mỗi một nhóm điều trị dẫn đến tỉ lệ MI ở nhóm dùng dabigatran là tương tự tỉ lệ MI ở nhóm dùng giả dược. <u>Các kiểm tra chức năng gan</u> <i>Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan:</i> Trong các nghiên cứu có đối chứng thuốc RE-COVER, RE-COVER II và RE-MEDY, khả năng bất thường các kiểm tra chức năng gan (LFT) xuất hiện ở một tỉ lệ tương tự hoặc thấp hơn ở nhóm sử dụng dabigatran etexilat so với nhóm dùng warfarin. Trong RE-SONATE, không có sự khác biệt đáng kể về các giá trị bất thường chức năng gan đáng kể có thể trên lâm sàng ở nhóm bệnh nhân dùng dabigatran so với nhóm dùng giả dược. ...
Dược động học	... 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 ≥ 80 mL/phút).	... <i>Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):</i> 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 ≥ 80 mL/phút). <i>Đã</i>

--	--

*Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc
thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan.*

Độ thanh thải CrCL trung vị trong nghiên cứu RE-
COVER là 100.43 mL/phút. 21.7% bệnh nhân suy
thận nhẹ (CrCL >50 - <80 mL/phút) và 4.5% bệnh
nhân suy thận trung bình (CrCL khoảng 30-50
mL/phút). Nồng độ đáy dabigatran ở trạng thái ổn
định trung bình cao hơn 1.7 lần ở những bệnh nhân
suy thận nhẹ và trung bình so với bệnh nhân có CrCL
> 80 mL/phút. Các giá trị tương tự của CrCL được
phát hiện trong nghiên cứu RE-COVER II.

*Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc
thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan:*

Độ thanh thải trung vị trong nghiên cứu RE-MEDY
và RE-SONATE tương ứng là 99.0 mL/phút và 99.7
mL/phút. 22.9% và 22.5% bệnh nhân có CrCL > 50-
<80 mL/phút, và 4.1% và 4.8% có CrCL khoảng 30-
50 mL/phút trong nghiên cứu Re-MEDY và RE-
SONATE.

*Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc
thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan.*

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 ≥ 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường
(ULN) được loại trừ trong các nghiên cứu lâm sàng.

*Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc
thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan:*



	*** <u>Giới tính</u> 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. *** <u>Dùng đồng thời với chất ức chế P-gp</u> <i>Amiodarone</i>: 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
--	---

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 ≥ 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN) được loại trừ trong các nghiên cứu lâm sàng.

Giới tính

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVA) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

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.

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.

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.

Phát hiện này không có ảnh hưởng lâm sàng.

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

~~*Amiodarone: Khi dabigatran etexilat 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*~~

	$C_{\max}$ 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”).
	<i>Verapamil:</i> *** 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”). *** <i>Ticagrelor:</i> Khi dùng đồng thời liều đơn dabigatran etexilat 75 mg với một liều nạp 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%).

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%).

~~Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trường thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):~~

~~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”).~~

...

~~Verapamil:~~

...

~~Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trường thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):~~

~~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”).~~

...

~~Ticagrelor: Khi dùng đồng thời liều đơn dabigatran etexilat 75 mg với một liều nạp 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~~

đồng

	... 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. ... <u>Sử dụng cùng với các chất làm tăng pH dạ dày</u>
--	---

(tăng 56% và 46%).

Sử dụng đồng thời một liều nạp 180 mg ticagrelor và 110 mg dabigatran etexilat (ở trạng thái ổn định) gây tăng AUC_{τ,ss} và C_{max,ss} của dabigatran tương ứng là 1.49 lần và 1.65 (+49% và 65%) so với dabigatran etexilat khi dùng một mình. Khi dùng một liều nạp 180 mg ticagrelor 2 giờ sau khi dùng dabigatran etexilat (ở trạng thái ổn định), gia tăng AUC_{τ,ss} và C_{max,ss} của dabigatran tương ứng giảm xuống còn 1.27 lần và 1.23 lần so với dabigatran etexilat khi dùng một mình. Sử dụng đồng thời một liều ticagrelor 90 mg hai lần một ngày (liều duy trì) với 110 mg dabigatran etexilat gây tăng tương ứng AUC_{τ,ss} và C_{max,ss} đã được hiệu chỉnh là 1.26 và 1.29 lần so với dabigatran etexilat khi dùng một mình.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

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 etexilat. Bằng chứng về việc sử dụng thường xuyên NSAID có thời gian bán thải dưới 12 giờ trong quá trình điều trị với dabigatran etexilat còn hạn chế và chưa cho thấy tăng nguy cơ chảy máu.

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trường thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

NSAID làm tăng nguy cơ chảy máu trong nghiên cứu

	<i>Pantoprazole:</i> 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. <i>Ranitidine:</i> 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.
--	---

RE-LY ở tất cả các nhóm điều trị.

...

Sử dụng cùng với các chất làm tăng pH dạ dày

Những thay đổi trong nồng độ dabigatran, được xác định bằng phân tích được 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).

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 etexilat trong các nghiên cứu lâm sàng và không ghi nhận ảnh hưởng lên tình trạng chảy máu hoặc hiệu quả.

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trường thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

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.

Ranitidine: Sử dụng ranitidine cùng với dabigatran

		etexilat không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lên mức độ hấp thu của dabigatran. 
--	--	--

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

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

Số: 23/184 / QLD-ĐK
V/v thay đổi nội dung tờ hướng dẫn
sử dụng

Hà Nội, ngày 28 tháng 11 năm 2016

Kính gửi: Boehringer Ingelheim International GmbH.
Địa chỉ: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein,
Germany.

Tiếp theo công văn số 5373/QLD-ĐK ngày 08.4.2016 của Cục Quản lý Dược, xét đơn đề nghị nộp ngày 03.10.2016 và các tài liệu bổ sung có liên quan của công ty (số tiếp nhận 692/BSTĐNN) về việc thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 06/2016/TT-BYT ngày 08/3/2016 của Bộ Y tế về Quy định ghi nhãn thuốc,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với các thuốc sau:

1. Pradaxa, số đăng ký: VN-17270-13.
2. Pradaxa, số đăng ký: VN-17271-13.
3. Pradaxa, số đăng ký: VN-16443-13.

Bảng so sánh nội dung thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược đính kèm công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với các thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 03 tháng kể từ ngày ký công văn này công ty không được nhập khẩu các thuốc trên với nội dung cũ đã thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐKT (T).

**KT/CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Tất Đạt

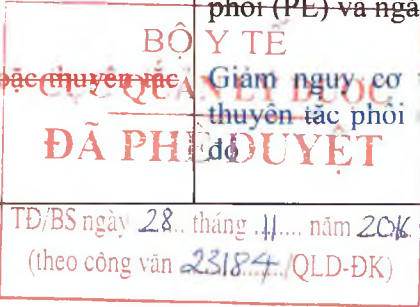


BẢNG SO SÁNH

Pradaxa 75 mg (VN-17271-13); Pradaxa 110 mg (VN-16443-13);

Pradaxa 150 mg (VN-17270-13)

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ĐƯỢC DUYỆT	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DỰ KIẾN THAY ĐỔI	LÝ DO
Chỉ định ... Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan. Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan.	Chỉ định ... Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan. ái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và PE ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó	Sửa theo yêu cầu của Quý Cục theo công văn 5373/QLD-ĐK ngày 08/4/2016



TD/BS ngày 28. tháng 11. năm 2016.
(theo công văn 23184/QLD-ĐK)

Liều lượng và cách dùng

Người trưởng thành:

~~Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.~~

Liều khuyến cáo hàng ngày của PRADAXA là 300 mg, dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày. Điều trị có thể kéo dài tùy thuộc vào nguy cơ của từng bệnh nhân.

Trẻ em:

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan:

~~Đang tiến hành nghiên cứu PRADAXA ở bệnh nhân < 18 tuổi~~

Chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em. Không khuyến cáo điều trị PRADAXA ở trẻ em.

~~Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.~~

~~Đang tiến hành nghiên cứu PRADAXA ở bệnh nhân < 18 tuổi~~

Chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em. Không khuyến cáo điều trị PRADAXA ở trẻ em.

Suy thận:

Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

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).

<u>Liều lượng và cách dùng</u> *** <i>Người trưởng thành:</i> *** Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó: Liều khuyến cáo hàng ngày của PRADAXA là 300 mg, dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày. Điều trị có thể kéo dài tùy thuộc vào nguy cơ của từng bệnh nhân. <i>Trẻ em:</i> *** <i>Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan:</i> Chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em. Không khuyến cáo điều trị PRADAXA ở trẻ em. Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó: Chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em. Không khuyến cáo điều trị PRADAXA ở trẻ em. <i>Suy thận:</i> *** <i>Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:</i> 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).	Cập nhật theo yêu cầu của Quý Cục theo công văn 5373/QLD-ĐK ngày 08/4/2016
--	---

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

....

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.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan:

Không cần thiết phải chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận có $\text{CrCl} > 30 \text{ mL/phút}$. Bệnh nhân nên được sử dụng với liều hàng ngày 300 mg dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày.



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 75 mg và sau đó tiếp tục uống 2 viên nang 75 mg trong tổng cộng 10 ngày (đối với phẫu thuật thay khớp gối) hoặc 28 -35 ngày (đối với phẫu thuật thay khớp háng).
Đối với cả hai trường hợp phẫu thuật trên, 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 mỗi ngày.

Phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trường thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

...
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.
Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao, cân nhắc giảm liều Pradaxa xuống còn 220 mg bằng cách dùng 1 viên nang 110 mg hai lần mỗi ngày (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng” và mục “Dược động học”). Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng ở những bệnh nhân suy thận.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan:
Không cần thiết phải chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận có CrCl > 30 mL/phút. Bệnh nhân nên được sử dụng với liều hàng ngày 300 mg dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày.
Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao, cân nhắc giảm liều Pradaxa xuống còn 220 mg bằng cách dùng 1 viên nang 110 mg hai lần mỗi ngày (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng” và mục “Dược động học”). Khuyến cáo theo

~~Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.~~

Không cần thiết phải chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận có CrCL > 30 mL/phút. Bệnh nhân nên được sử dụng với liều hàng ngày 300 mg dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày.

Người cao tuổi:

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

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.,).



đổi chặt chẽ trên lâm sàng ở những bệnh nhân suy thận.

Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:

Không cần thiết phải chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận có CrCL > 30 mL/phút. Bệnh nhân nên được sử dụng với liều hàng ngày 300 mg dùng đường uống với viên nang cứng 150 mg hai lần mỗi ngày.

Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao, cân nhắc giảm liều Pradaxa xuống còn 220 mg bằng cách dùng 1 viên nang 110 mg hai lần mỗi ngày (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng” và mục “Dược động học”). Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng ở những bệnh nhân suy thận.

Người cao tuổi:

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

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 từ 75 – 80 tuổi nên điều trị với liều hàng ngày 300 mg với 1 viên nang 150 mg hai lần mỗi ngày.
Khi nguy cơ thuyên tắc do huyết khối thấp và nguy cơ chảy máu cao, có thể cân nhắc dùng liều 220 mg với 1 viên nang 110 mg hai lần mỗi ngày tùy từng trường hợp theo chỉ định của bác sĩ (Xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”).

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.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan:

...

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.).

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

~~*Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan:*~~

...

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.).

~~Không cần thiết phải chỉnh liều, bệnh nhân nên được sử dụng với liều hàng ngày 300 mg dùng đường uống với viên nang cứng 150~~

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.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan:

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 từ 75 – 80 tuổi nên điều trị với liều hàng ngày 300 mg với 1 viên nang 150 mg hai lần mỗi ngày.

Khi nguy cơ thuyên tắc do huyết khối thấp và nguy cơ chảy máu cao, có thể cân nhắc dùng liều 220 mg với 1 viên nang 110 mg hai lần mỗi ngày tùy từng trường hợp theo chỉ định của bác sỹ (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”).

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.

Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:

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 từ 75 – 80 tuổi nên điều trị với liều hàng ngày 300

~~mg hai lần mỗi ngày.~~

7

mg với 1 viên nang 150 mg hai lần mỗi ngày.

Khi nguy cơ thuyên tắc do huyết khối thấp và nguy cơ chảy máu cao, có thể cân nhắc dùng liều 220 mg với 1 viên nang 110 mg hai lần mỗi ngày tùy từng trường hợp theo chỉ định của bác sỹ (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”).

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.

...

Suy gan:

Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

Bệnh nhân có men gan cao >2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN) được loại trừ trong thử nghiệm lâm sàng phòng ngừa tai biến TTHKTM (VTE) ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối. Không có kinh nghiệm điều trị trên nhóm bệnh nhân này, do đó không khuyến cáo sử dụng Pradaxa (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng” và “Được động học”). Chống chỉ định trong trường hợp suy gan hoặc mắc bệnh gan có ảnh hưởng đến tính mạng (xem mục “Chống chỉ định”).

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

Bệnh nhân có men gan cao > 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN) đã được loại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng chính. Không có kinh nghiệm điều trị trên nhóm bệnh nhân này, do đó không khuyến cáo sử dụng Pradaxa (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng” và “Được động học”). Chống chỉ định trong trường hợp suy gan hoặc mắc bệnh gan có ảnh hưởng đến tính mạng (xem mục “Chống chỉ định”).

Cân nặng:

~~Không cần thiết phải chỉnh liều.~~

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan:

Bệnh nhân có men gan cao > 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN) đã được loại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng chính. Không có kinh nghiệm điều trị trên nhóm bệnh nhân này, do đó không khuyến cáo sử dụng Pradaxa (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng” và “Dược động học”). Chống chỉ định trong trường hợp suy gan hoặc mắc bệnh gan có ảnh hưởng đến tính mạng (xem mục “Chống chỉ định”).

Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:

Bệnh nhân có men gan cao > 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN) đã được loại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng chính. Không có kinh nghiệm điều trị trên nhóm bệnh nhân này, do đó không khuyến cáo sử dụng Pradaxa (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng” và “Dược động học”). Chống chỉ định trong trường hợp suy gan hoặc mắc bệnh gan có ảnh hưởng đến tính mạng (xem mục “Chống chỉ định”).

Cân nặng:

Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

Kinh nghiệm lâm sàng điều trị ở những bệnh nhân cân nặng < 50 kg hoặc > 110 kg còn rất hạn chế

Không cần thiết phải điều chỉnh liều dựa trên dữ liệu lâm sàng và dữ liệu động học sẵn có (xem mục “Dược động học”), nhưng khuyến cáo theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”).

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trường

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 phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

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

thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

Không cần thiết phải điều chỉnh liều dựa trên dữ liệu lâm sàng và dữ liệu động học sẵn có (xem mục “Dược động học”), nhưng khuyến cáo theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng ở đối tượng bệnh nhân có cân nặng < 50 kg (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”).

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan:

Không cần thiết phải điều chỉnh liều dựa trên dữ liệu lâm sàng và dữ liệu động học sẵn có (xem mục “Dược động học”), nhưng khuyến cáo theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng ở đối tượng bệnh nhân có cân nặng < 50 kg (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”).

Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:

Không cần thiết phải điều chỉnh liều dựa trên dữ liệu lâm sàng và dữ liệu động học sẵn có (xem mục “Dược động học”), nhưng khuyến cáo theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng ở đối tượng bệnh nhân có cân nặng < 50 kg (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”).

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

Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

...
Nên tránh việc bắt đầu điều trị với verapamil ở những bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc

tránh việc bắt đầu điều trị đồng thời PRADAXA với verapamil.

~~Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.~~

Không cần thiết phải chỉnh liều, bệnh nhân nên được sử dụng 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 huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tư vong liên quan.~~

Sự xuất hiện của các yếu tố sau có thể làm tăng nguy cơ chảy máu: ví dụ tuổi ≥ 75 , suy thận trung bình (CrCL 30-50 mL/phút), hoặc có tiền sử chảy máu dạ dày-ruột (xem “Thận trọng đặc biệt và cảnh báo”).

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

khớp gối mà đang sử dụng PRADAXA. Cũng nên tránh việc bắt đầu điều trị đồng thời PRADAXA với verapamil.

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 75 mg và sau đó tiếp tục uống 2 viên nang 75 mg trong tổng cộng 10 ngày (đối với phẫu thuật thay khớp gối) hoặc 28-35 ngày (đối với phẫu thuật thay khớp háng).

Đối với cả hai trường hợp phẫu thuật trên, 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 mỗi ngày.

Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:

Không cần thiết phải chỉnh liều, bệnh nhân nên được sử dụng 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:

Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:

Sự xuất hiện của các yếu tố sau có thể làm tăng nguy cơ chảy máu: ví dụ tuổi ≥ 75 , suy thận trung bình (CrCL 30-50 mL/phút), hoặc có tiền sử chảy máu dạ dày-ruột (xem “Thận trọng đặc biệt và cảnh báo”).

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

...

~~Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan:~~

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 với các thuốc đối kháng Vitamin K sang PRADAXA:

...

~~Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan:~~

Nên dừng việc điều trị với chất đối kháng Vitamin K. 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 etexilat
- $CrCL \geq 30 - < 50$ mL/phút, bắt đầu dùng VKA 2 ngày trước khi ngừng sử dụng dabigatran etexilat.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan:

...

Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:

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 với các thuốc đối kháng Vitamin K sang PRADAXA:

Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:

Nên dừng việc điều trị với chất đối kháng Vitamin K. PRADAXA có thể được dùng ngay khi INR < 2,0.

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

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

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

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan:

~~Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan.~~

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

...

Quên liều:

...

~~Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan.~~

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.

Hướng dẫn sử dụng/ xử trí

...

Dạng chai:

~~Lưu ý các hướng dẫn sau khi lấy một viên nang cứng ra khỏi chai:~~

- ~~Mở chai bằng cách vừa ấn và vặn nắp chai~~
- ~~Sau khi lấy viên nang ra khỏi chai, đậy nắp lại để đóng chặt chai sau khi uống một liều thuốc.~~

Nên loại bỏ thuốc không được sử dụng hoặc đồ bao gói phù hợp theo yêu cầu ~~của từng nước khác nhau.~~

<i>Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:</i> Thời điểm bắt đầu điều trị VKA nên được điều chỉnh theo độ thanh thải CrCL của bệnh nhân như sau: *** Quên liều: *** <i>Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:</i> 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.	
Hướng dẫn sử dụng/ xử trí *** Nên loại bỏ thuốc không được sử dụng hoặc đồ bao gói phù hợp theo yêu cầu.	Cập nhật theo thay đổi dưới dạng thông báo đã được phê duyệt, nộp ngày 20/06/2016, số công văn 6722

<u>Chống chỉ định</u> ... Bệnh nhân đặt van tim nhân tạo cơ học.	<u>Chống chỉ định</u> ... - Bệnh nhân đặt van tim nhân tạo cơ học. - Chống chỉ định trong trường hợp suy gan hoặc mắc bệnh gan có ảnh hưởng đến tính mạng.	
<u>Cảnh báo đặc biệt và thận trọng</u> <i>Nguy cơ xuất huyết:</i> Giống như các thuốc chống đông khác, nên sử dụng PRADAXA thận trọng trong các trường hợp có tăng nguy cơ gây chảy máu và trong tình huống có sử dụng đồng thời các thuốc có ảnh hưởng đến sự cầm máu bằng cách ức chế kết tập tiểu cầu. ... 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 thrombin (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.	<u>Cảnh báo đặc biệt và thận trọng</u> <i>Suy gan:</i> Bệnh nhân có men gan cao > 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN) đã được loại trừ trong thử nghiệm lâm sàng chính. Chưa có kinh nghiệm điều trị ở nhóm bệnh nhân này, do đó không khuyến cáo sử dụng Pradaxa trên nhóm đối tượng suy gan. <i>Nguy cơ xuất huyết:</i> Giống như các thuốc chống đông khác, nên sử dụng PRADAXA thận trọng trong các trường hợp có tăng nguy cơ gây chảy máu và trong tình huống có sử dụng đồng thời các thuốc có ảnh hưởng đến sự cầm máu bằng cách ức chế kết tập tiểu cầu. ... Điều trị với PRADAXA không yêu cầu theo dõi chống đông máu thường quy. Tuy nhiên, việc theo dõi hoạt tính chống đông máu của dabigatran có thể hữu ích để tránh hấp thu quá mức dabigatran khi có nhiều yếu tố nguy cơ. 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. Thời gian pha loãng thrombin (dTT), thời gian đông máu ecarin (ECT) và thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT)	

~~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.~~

có thể cung cấp thông tin hữu ích, nhưng các xét nghiệm này chưa được tiêu chuẩn hoá và các kết quả cần được diễn giải một cách thận trọng (xem mục “Đặc tính dược lý học”).

Bảng 1 chỉ ra ngưỡng các xét nghiệm đông máu giá trị đáy có liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu (xem mục “Đặc tính dược lý học”).

Bảng 1 Ngưỡng các xét nghiệm đông máu giá trị đáy có liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu

Xét nghiệm (giá trị đáy)	Chỉ định
	<i>Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối</i> <i>Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVA) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):</i> <i>Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tư vong liên quan.</i> <i>Giảm nguy cơ tái phát</i>

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trường thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

...

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



		<i>huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó</i>	
dTT [ng/mL]	> 67	> 200	
ECT [x-lần giới hạn trên của giá trị bình thường]	Không có dữ liệu	> 3	
aPTT [x-lần giới hạn trên của giá trị bình thường]	> 1.3	> 2	
INR	Không nên thực hiện	Không nên thực hiện	
<i>Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trường thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):</i> ... Nên ngừng sử dụng PRADAXA ở những bệnh nhân bị suy thận cấp. Dữ liệu có sẵn ở bệnh nhân < 50 kg còn hạn chế (xem mục <i>Được động học</i> ‘).			

Các yếu tố, như suy giảm chức năng thận (CrCL 30 - 50 mL/phút), $\geq$ 75 tuổi, hoặc đang điều trị chất ức chế P-gp **mạnh** 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).

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).

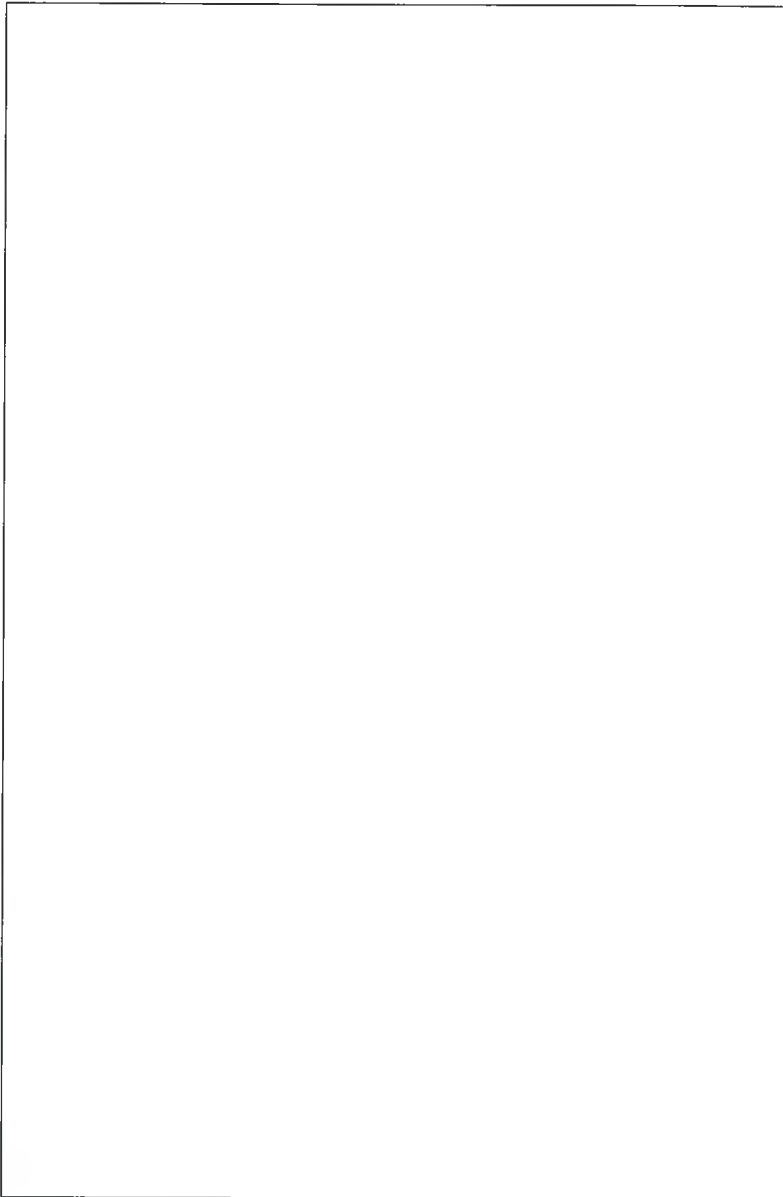
Ngừng điều trị khi xảy ra chảy máu nghiêm trọng và tìm nguyên nhân chảy máu (xem mục ‘Quá liều’).
Không nên dùng đồng thời các thuốc có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết hoặc nên dùng thận trọng với Pradaxa (xem mục ‘Tương tác thuốc’).

Các yếu tố, như suy giảm chức năng thận (CrCL 30 - 50 mL/phút), ≥ 75 tuổi, nhẹ cân < 50 kg, hoặc đang điều trị chất ức chế P-gp nhẹ đến vừa (ví dụ. amiodarone, quinidine hoặc verapamil) 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).

...
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).
Bảng 2 tóm tắt các yếu tố có thể tăng nguy cơ xuất huyết. Xin xem các chống chỉ định trong mục ‘Chống chỉ định ‘.

Bảng 2 : Các yếu tố có thể tăng nguy cơ chảy máu.

Các yếu tố dược lực học và dược động học	Tuổi ≥ 75
Các yếu tố gây tăng nồng độ dabigatran trong huyết tương	<u>Yếu tố gây tăng lớn:</u> • Suy thận trung bình (30-50 mL/min CrCL) • Chống chỉ định sử dụng đồng thời các chất ức chế P-gp (một số chất ức chế P-gp, xem mục “Chống chỉ



	định” và “Tương tác thuốc”) <u>Yếu tố ít gây tăng:</u> Nhẹ cân (< 50 kg)	
Tương tác dược lực học	• ASA • NSAID • Clopidogrel • SSRIs hoặc SNRIs • Các loại thuốc khác có thể làm giảm việc cầm máu	
Bệnh /thủ thuật với nguy cơ xuất huyết đặc biệt	• Rối loạn đông máu bẩm sinh hoặc rối loạn đông máu mắc phải • Giảm tiểu cầu hoặc các khiếm khuyết chức năng tiểu cầu • Gần đây có sinh thiết, chấn thương nặng • Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn • Viêm thực quản, viêm dạ dày và trào ngược dạ dày-thực quản	

Sự hiện diện của các thương tổn, tình trạng bệnh lý, thủ thuật và/hoặc các thuốc điều trị có tác dụng dược lý (ví dụ NSAIDs, các thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc ức chế tái hấp thu

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

...

Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

...

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVA) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

~~Sử dụng đồng thời với các thuốc chống kết tập tiểu cầu (bao gồm ASA 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 ≥ 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

serotonin chọn lọc (SSRIs) và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (SNRIs), xem mục Tương tác), làm tăng đáng kể nguy cơ chảy máu nghiêm trọng và yêu cầu đánh giá lợi ích, nguy cơ một cách cẩn trọng. Chỉ nên dùng Pradaxa nếu lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ chảy máu.

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

Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

Trong một nghiên cứu phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF), dabigatran etexilat có liên quan đến tỷ lệ xuất huyết dạ dày – ruột nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê khi dùng dabigatran etexilat 150 mg hai lần mỗi ngày. Nguy cơ này được thấy tăng lên đáng kể ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 75 tuổi). Sử dụng acetylsalicylic acid (ASA), clopidogrel hoặc thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), cũng như có sự xuất hiện của viêm thực quản, viêm dạ dày hay trào ngược dạ dày làm tăng nguy cơ xuất huyết dạ dày – ruột (GI). Cần nhắc dùng liều 220 mg dabigatran bằng cách uống viên nang 110 mg hai lần mỗi ngày ở những bệnh nhân rung nhĩ này và nên tuân theo khuyến cáo về liều dùng trong mục Liều lượng và cách dùng. Cần nhắc sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) để ngăn ngừa xuất huyết dạ dày – ruột.

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

Khiến sử dụng đồng thời PRADAXA với thuốc gây cảm ứng

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:

Nếu bệnh nhân đã ổn định về mặt lâm sàng, và việc cầm máu đã đạt được 24 giờ sau khi sử dụng PRAXBIND (idarucizumab), có thể bắt đầu lại điều trị bằng PRADAXA.

Giai đoạn trước khi phẫu thuật:

Phẫu thuật cấp cứu hoặc các thủ thuật khẩn:

Thuốc đảo ngược đặc hiệu của PRADAXA (PRAXBIND, idarucizumab) là có sẵn nhằm nhanh chóng đảo ngược hiệu quả chống đông (xem Phẫu thuật và Thủ thuật can thiệp).

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 (**cây cỏ thánh John**) hoặc carbamazepine, hoặc phenytoin 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:

Nếu bệnh nhân đã ổn định về mặt lâm sàng, và việc cầm máu đã đạt được 24 giờ sau khi sử dụng PRAXBIND (idarucizumab), có thể bắt đầu lại điều trị bằng PRADAXA.

Thận trọng khi ngừng thuốc tạm thời để tiến hành thủ thuật can thiệp và đảm bảo việc kiểm soát chống đông. Thải trừ dabigatran ở những bệnh nhân suy thận có thể dài ngày hơn (xem mục Dược động học).

Cần cân nhắc điều này trước khi tiến hành bất cứ thủ thuật nào. Trong những trường hợp nhưng xét nghiệm đông máu (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng” và “Đặc tính dược lý học”) có thể giúp xác định việc cầm máu đã đạt được hay chưa.

Giai đoạn trước khi phẫu thuật:

Phẫu thuật cấp cứu hoặc các thủ thuật khẩn:

Nên ngừng tạm thời Dabigatran etexilat

Thuốc đảo ngược đặc hiệu của PRADAXA (PRAXBIND, idarucizumab) là có sẵn nhằm nhanh chóng đảo ngược hiệu quả chống đông (xem Phẫu thuật và Thủ thuật can thiệp).

Đảo ngược liệu pháp điều trị bằng dabigatran đặt bệnh nhân vào nguy cơ huyết khối do bệnh lý tiềm ẩn. Điều trị bằng Pradaxa có thể được bắt đầu trở lại 24 giờ sau khi dùng Praxbind (idarucizumab), nếu bệnh nhân ổn định về mặt lâm sàng và cầm máu đã đạt được đầy đủ.

Phẫu thuật và Thủ thuật can thiệp cấp cứu:

Nên tạm thời ngừng sử dụng PRADAXA. Nếu có thể, nên trì hoãn thủ thuật can thiệp/phẫu thuật cấp cứu ít nhất 12 giờ kể từ liều dùng cuối cùng. Nếu không thể trì hoãn phẫu thuật, có thể tăng nguy cơ chảy máu.

Phẫu thuật và Thủ thuật can thiệp theo chương trình:

...(xem Bảng + và “Dược động học”).

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

* để biết thêm chi tiết xem bảng 10 “Dược động học”

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

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

Phẫu thuật bán cấp và Thủ thuật can thiệp cấp cứu:

Nên tạm thời ngừng sử dụng PRADAXA. Nếu có thể, nên trì hoãn thủ thuật can thiệp/phẫu thuật cấp cứu ít nhất 12 giờ kể từ liều dùng cuối cùng. Nếu không thể trì hoãn phẫu thuật, có thể tăng nguy cơ chảy máu. Cần nhắc nguy cơ chảy máu giữa sự cấp bách của việc phẫu thuật (đối với chuyên nhíp xem mục “Liều lượng và cách dùng”).

Phẫu thuật và Thủ thuật can thiệp theo chương trình:

...(xem Bảng 3 và “Dược động học”).

Bảng 3 tóm tắt các quy tắc ngưng thuốc trước khi tiến hành thủ thuật xâm lấn hoặc phẫu thuật

...

* để biết thêm chi tiết xem bảng 15 “Dược động học”

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

...

Giai đoạn sau thủ thuật:

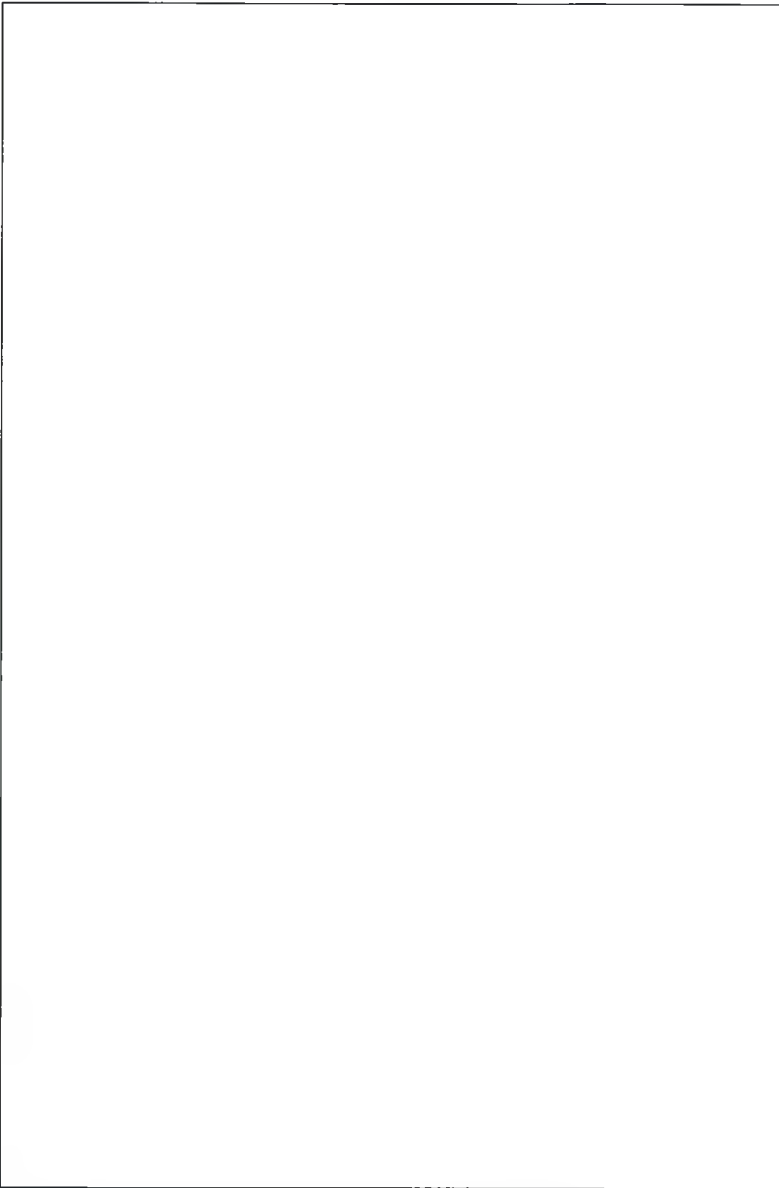
Tiếp tục điều trị lại sau khi đạt được cầm máu hoàn toàn.

Nên bắt đầu điều trị lại bằng dabigatran etexilat sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật càng sớm càng tốt khi tình trạng lâm sàng cho phép và việc cầm máu được thiết lập đầy đủ. Cần điều trị thận trọng những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu hoặc có nguy cơ hấp thu quá nhiều, đặc biệt là những bệnh nhân suy thận vừa (CrCL 30-50 mL/phút) (xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng” and “Đặc tính dược lý học”).

Bệnh nhân thay van tim sinh học

...

Bệnh nhân có nguy cơ tử vong cao do phẫu thuật và có các yếu tố nội tại với biến cố huyết khối



Dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của dabigatran ở những bệnh nhân này còn hạn chế và nên thận trọng khi điều trị.

Phẫu thuật gãy xương hông

Không có dữ liệu về việc sử dụng Pradaxa ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật gãy xương hông. Do đó điều trị không được khuyến cáo.

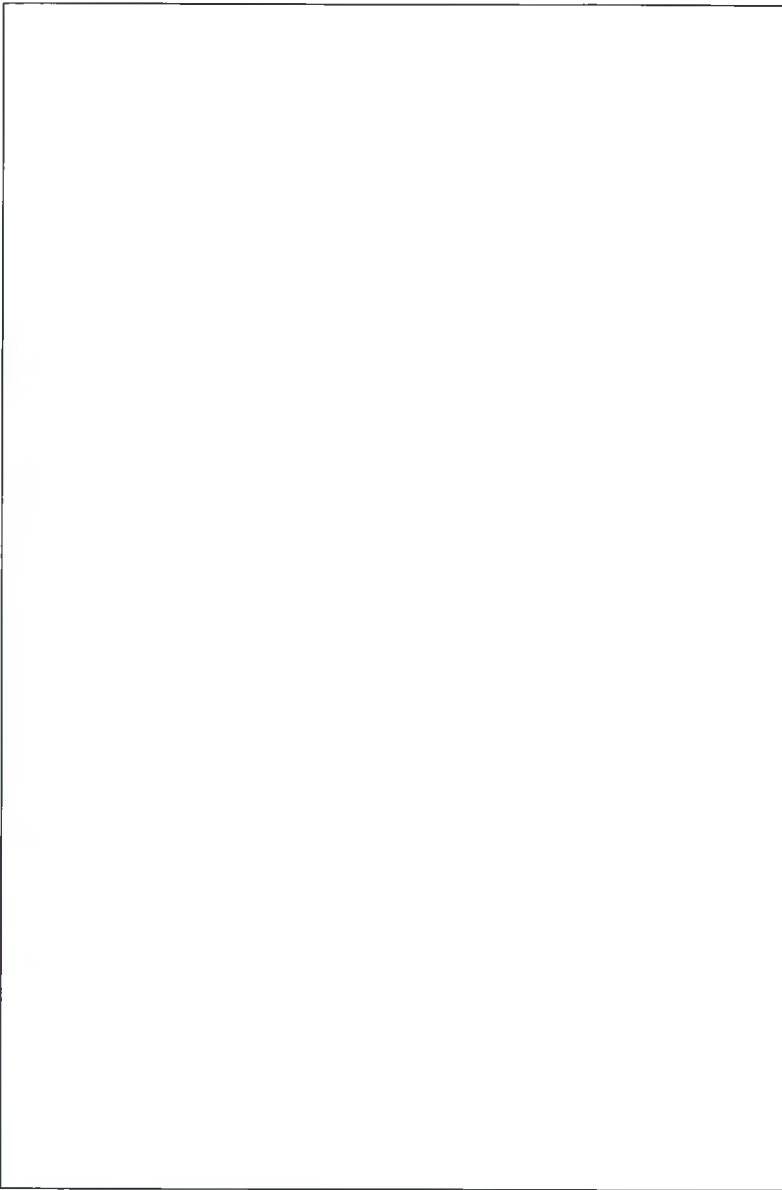
Nhồi máu cơ tim

Phòng ngừa đột quỵ, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

Trong nghiên cứu giai đoạn III RE-LY (xem mục “Đặc tính dược lý học”) tỷ lệ chung của nhồi máu cơ tim (MI) là 0,82, 0,81 và 0,64 %/ năm tương ứng với dabigatran etexilat 110 mg ngày 2 lần, dabigatran etexilat 150 mg ngày 2 lần và warfarin, nguy cơ tương đối tăng lên đối với dabigatran là 29 % so với warfarin là 27 %. Không phân biệt phương pháp điều trị, nguy cơ tuyệt đối cao nhất của nhồi máu cơ tim (MI) đã được quan sát thấy trong các phân nhóm sau đây, với nguy cơ tương đối giống nhau: bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trước đó, bệnh nhân ≥ 65 tuổi có một trong hai bệnh kèm theo là bệnh tiểu đường hay bệnh động mạch vành, bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái < 40 %, bệnh nhân có rối loạn chức năng thận trung bình. Hơn nữa, nguy cơ nhồi máu cơ tim cao hơn được quan sát thấy ở những bệnh nhân có sử dụng đồng thời ASA với clopidogrel hoặc chỉ dùng clopidogrel.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan:

Trong ba nghiên cứu kiểm chứng với hoạt chất, tỷ lệ nhồi máu cơ tim (MI) đã được báo cáo ở những bệnh nhân đã dùng dabigatran etexilat cao hơn ở nhóm bệnh nhân dùng warfarin là



0,4 % so với 0,2% trong các nghiên cứu ngắn hạn RE-COVER và RE-COVER II; là 0,8 % so với 0,1 % trong nghiên cứu dài hạn RE-MEDY. Sự gia tăng trong nghiên cứu này có ý nghĩa thống kê ($p=0,022$). Trong nghiên cứu RE-SONATE, là nghiên cứu thực hiện việc so sánh dabigatran etexilat so với giả được, tỷ lệ nhồi máu cơ tim (MI) là 0,1 % ở những bệnh nhân đã dùng dabigatran etexilat và 0,2 % ở những bệnh nhân dùng giả được.

Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:

Trong ba nghiên cứu kiểm chứng với hoạt chất, tỷ lệ nhồi máu cơ tim (MI) đã được báo cáo ở những bệnh nhân đã dùng dabigatran etexilat cao hơn ở nhóm bệnh nhân dùng warfarin là 0,4 % so với 0,2% trong nghiên cứu ngắn hạn RE-COVER và RE-COVER II; là 0,8 % so với 0,1 % trong nghiên cứu dài hạn RE-MEDY. Sự gia tăng trong nghiên cứu này có ý nghĩa thống kê ($p=0,022$). Trong nghiên cứu RE-SONATE, là nghiên cứu thực hiện việc so sánh dabigatran etexilat so với giả được, tỷ lệ nhồi máu cơ tim (MI) là 0,1 % ở những bệnh nhân đã dùng dabigatran etexilat và 0,2 % ở những bệnh nhân dùng giả được.

Bệnh nhân ung thư đang tiến triển

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan:

Hiệu quả và độ an toàn vẫn chưa được thiết lập ở bệnh nhân bệnh nhân ung thư đang tiến triển.

Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:

Hiệu quả và độ an toàn vẫn chưa được thiết lập ở bệnh nhân ung thư đang tiến triển.

	Chất tạo màu Viên nang cứng Pradaxa bao gồm chất tạo màu sunset yellow (E110), có thể gây các phản ứng dị ứng	
<u>Tương tác thuốc</u> ... <i>Tương tác P-glycoprotein:</i> <u>Các thuốc ức chế P-glycoprotein:</u> ... Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan. Đối với các chất ức chế P-gp được liệt kê ở trên không cần chỉnh liều PRADAXA trong chỉ định này. ...	<u>Tương tác thuốc</u> ... <i>Tương tác P-glycoprotein:</i> <u>Các thuốc ức chế P-glycoprotein:</u> ... <i>Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:</i> Đối với các chất ức chế P-gp được liệt kê ở trên không cần chỉnh liều PRADAXA trong chỉ định này. ...	
<u>Tác dụng phụ</u> ... Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan. Trong các thử nghiệm lâm sàng phòng ngừa DVT/PE tái phát (RE-MEDY, RE-SONATE), tổng cộng có 2.114 bệnh nhân được điều trị với dabigatran etexilat; 552 trong số 2.114 bệnh nhân được chuyển từ thử nghiệm RE-COVER (điều trị DVT/PE cấp tính sang thử nghiệm RE-MEDY và được xem là những bệnh nhân tham gia cả điều trị cấp tính và tái phát. Tất cả các bệnh nhân được điều trị với dabigatran etexilat 150 mg hai lần mỗi ngày. ... Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan. Định nghĩa chảy máu nặng (MBE) theo khuyến cáo của Hội	<u>Tác dụng phụ</u> ... <i>Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:</i> Trong các thử nghiệm lâm sàng phòng ngừa DVT/PE tái phát (RE-MEDY, RE-SONATE), tổng cộng có 2.114 bệnh nhân được điều trị với dabigatran etexilat; 552 trong số 2.114 bệnh nhân được chuyển từ thử nghiệm RE-COVER (điều trị DVT/PE cấp tính sang thử nghiệm RE-MEDY và được xem là những bệnh nhân tham gia cả điều trị cấp tính và tái phát. Tất cả các bệnh nhân được điều trị với dabigatran etexilat 150 mg hai lần mỗi ngày. ... <i>Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:</i>	

Huyết khối và Cầm máu Quốc tế. Một biến cố chảy máu trong nghiên cứu RE-MEDY được phân loại là chảy máu nặng khi đáp ứng ít nhất một trong số các tiêu chí sau: ... <u>Tác dụng phụ:</u> 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 bốn chỉ định. Bảng 3 liệt kê các tác dụng phụ liên quan tới chỉ định cụ thể. ... Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan: Tần suất chung của các tác dụng phụ ở những bệnh nhân dùng PRADAXA điều trị ngăn ngừa DVT/PE là thấp hơn so với warfarin (14,6% so với 19,6%); so với giả được thì tần suất này cao hơn (14,6% so với 6,5%). Bảng 2: Các tác dụng phụ được xác định từ: ... Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan: ... Bảng 3: Các tác dụng phụ cụ thể được xác định theo mỗi chỉ định Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở những bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối: ... Phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf) có một hoặc	Định nghĩa chảy máu nặng (MBE) theo khuyến cáo của Hội Huyết khối và Cầm máu Quốc tế. Một biến cố chảy máu trong nghiên cứu RE-MEDY được phân loại là chảy máu nặng khi đáp ứng ít nhất một trong số các tiêu chí sau: ... <u>Tác dụng phụ:</u> 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 4 liệt kê các tác dụng phụ được xác định ở bốn chỉ định. Bảng 5 liệt kê các tác dụng phụ liên quan tới chỉ định cụ thể. ... <i>Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó::</i> Tần suất chung của các tác dụng phụ ở những bệnh nhân dùng PRADAXA điều trị ngăn ngừa DVT/PE là thấp hơn so với warfarin (14,6% so với 19,6%); so với giả được thì tần suất này cao hơn (14,6% so với 6,5%). Bảng 4: Các tác dụng phụ được xác định từ: ... <i>Giảm nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó.</i> ... Bảng 5: Các tác dụng phụ cụ thể được xác định theo mỗi chỉ định Phòng ngừa tai biến TTHKTM ở những bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối: ... <i>Phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf) có một hoặc</i>	
--	--	--

<i>những các yếu tố nguy cơ (SPAF):</i> Không có <i>Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan.</i> Không có <i>Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan:</i> Không có	<i>những các yếu tố nguy cơ (SPAF):</i> Không có <i>Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) cấp và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và ngăn ngừa tử vong liên quan.</i> Không có <i>Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó.</i> Không có	
<u>Đặc tính dược lý học</u> ... 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.	<u>Đặc tính dược lý học</u> ... 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. Xét nghiệm định lượng hiệu chuẩn thời gian pha loãng thrombin (dTT) giúp ước tính về nồng độ của dabigatran trong huyết tương so với nồng độ trong huyết tương mong đợi của dabigatran. Khi xét nghiệm định lượng hiệu chuẩn thời gian pha loãng thrombin (dTT) cho kết quả là nồng độ huyết tương của dabigatran bằng hoặc thấp hơn giới hạn định lượng, cân nhắc bổ sung một xét nghiệm đông máu khác như TT, ECT hoặc aPTT ECT giúp đo trực tiếp hoạt chất của các chất ức chế thrombin trực tiếp Xét nghiệm aPTT phổ biến rộng rãi và giúp cung cấp gần đúng về mức độ chống đông đạt được với dabigatran. Tuy nhiên, các xét nghiệm aPTT có độ nhạy hạn chế và không thích hợp để định lượng chính xác tác dụng chống đông, đặc biệt là với các	

...
Các nghiên cứu lâm sàng về phòng ngừa tiên phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

...
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

...
Các nghiên cứu lâm sàng trong phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

...
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 (nhóm ngẫu nhiên)

...
Bảng 6: Phân tích lần xuất hiện đầu tiên của đột quy thiếu máu cục bộ hoặc đột quy xuất huyết trong thời gian nghiên cứu RE-LY (nhóm ngẫu nhiên)

...



nồng độ dabigatran trong huyết tương cao.

Mặc dù giá trị aPTT cao cần được diễn giải một cách cẩn trọng, nhưng một giá trị aPTT cao chỉ ra bệnh nhân bị đông máu. Nhìn chung, có thể giả định rằng các xét nghiệm đo lường hoạt động chống đông có thể phản ánh nồng độ dabigatran và có thể giúp hướng dẫn để đánh giá nguy cơ chảy máu, ví dụ như vượt quá bách phân vị thứ 90 của nồng độ dabigatran tối thiểu hoặc cần nhắc thực hiện xét nghiệm đông máu aPTT đo tại thời điểm đây có liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu (ngưỡng của aPTT xem mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”, bảng 1)

Các nghiên cứu lâm sàng về phòng ngừa tiên phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật chương trình thay thế toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối:

Bảng 6: 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

Các nghiên cứu lâm sàng trong phòng ngừa đột quy, thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf) có một hoặc nhiều các yếu tố nguy cơ (SPAF):

Bảng 7- 11 trình bày cụ thể những kết quả chính:
Bảng 7: Phân tích lần xuất hiện đầu tiên của đột quy hoặc thuyên tắc hệ thống (TTHT) (tiêu chí chính) trong nghiên cứu RE-LY (nhóm ngẫu nhiên)

Bảng 8: Phân tích lần xuất hiện đầu tiên của đột quy thiếu máu cục bộ hoặc đột quy xuất huyết trong thời gian nghiên cứu RE-LY (nhóm ngẫu nhiên)

Bảng 9: Phân tích tỉ lệ sống còn mọi nguyên nhân và tử nguyên

Bảng 7: Phân tích tỉ lệ sống còn mọi nguyên nhân và từ nguyên nhân tim mạch trong thời gian nghiên cứu RE-LY (nhóm ngẫu nhiên)

...

Bảng 8: Các đánh giá khác

...

Bảng 9 Xét nghiệm chức năng gan

...

Thử nghiệm lâm sàng trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tử vong liên quan :

...

Bảng 10: Phân tích tiêu chí chính và tiêu chí phụ về hiệu quả (VTE là một tổ hợp của DVT và/hoặc PE) cho đến kết thúc giai đoạn sau điều trị đối với nghiên cứu RE-COVER, và RE-COVER II

...

Các nghiên cứu lâm sàng trong Phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi và tử vong liên quan:

...

Bảng 13+ cho thấy kết quả chính chi tiết của nghiên cứu RE-MEDY.

Bảng 13+: Phân tích tiêu chí chính và tiêu chí phụ về hiệu quả (VTE là một tổ hợp của DVT và/hoặc PE) cho đến kết thúc giai đoạn sau điều trị đối với nghiên cứu RE-MEDY.

...

Bảng 12 cho thấy kết quả chính chi tiết của nghiên cứu RE-SONATE.

Bảng 12: Phân tích tiêu chí chính và tiêu chí phụ về hiệu quả (VTE là một tổ hợp của DVT và/hoặc PE) cho đến kết thúc giai

nhân tim mạch trong thời gian nghiên cứu RE-LY (nhóm ngẫu nhiên)

Bảng 10: Các đánh giá khác

Bảng 11 Xét nghiệm chức năng gan

Thử nghiệm lâm sàng trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tử vong liên quan :

Bảng 12: Phân tích tiêu chí chính và tiêu chí phụ về hiệu quả (VTE là một tổ hợp của DVT và/hoặc PE) cho đến kết thúc giai đoạn sau điều trị đối với nghiên cứu RE-COVER, và RE-COVER II

Các nghiên cứu lâm sàng trong Phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi và tử vong liên quan:

Bảng 13+ cho thấy kết quả chính chi tiết của nghiên cứu RE-MEDY.

Bảng 13+: Phân tích tiêu chí chính và tiêu chí phụ về hiệu quả (VTE là một tổ hợp của DVT và/hoặc PE) cho đến kết thúc giai đoạn sau điều trị đối với nghiên cứu RE-MEDY.

Bảng 14 cho thấy kết quả chính chi tiết của nghiên cứu RE-SONATE.

Bảng 14: Phân tích tiêu chí chính và tiêu chí phụ về hiệu quả (VTE là một tổ hợp của DVT và/hoặc PE) cho đến kết thúc giai đoạn sau điều trị đối với nghiên cứu RE-SONATE.

đoạn sau điều trị đối với nghiên cứu RE-SONATE. ... <u>Các tiêu chuẩn được đánh giá</u> Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan: Tần suất xuất hiện nhồi máu cơ tim thấp ở tất cả 4 nhóm trong các nghiên cứu VTE trong các nhóm điều trị. Tử vong tim mạch xuất hiện ở một bệnh nhân ở nhóm điều trị với warfarin. ... <u>Các kiểm tra chức năng gan</u> Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan: Trong các nghiên cứu có đối chứng thuốc RE-COVER, RE-COVER II và RE-MEDY, khả năng bất thường các kiểm tra chức năng gan (LFT) xuất hiện ở một tỉ lệ tương tự hoặc thấp hơn ở nhóm sử dụng dabigatran etexilat so với nhóm dùng warfarin. Trong RE-SONATE, không có sự khác biệt đáng kể về các giá trị bất thường chức năng gan đáng kể có thể trên lâm sàng ở nhóm bệnh nhân dùng dabigatran so với nhóm dùng giả dược.	... <u>Các tiêu chuẩn được đánh giá</u> Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó: Tần suất xuất hiện nhồi máu cơ tim thấp ở tất cả 4 nhóm trong các nghiên cứu VTE trong các nhóm điều trị. Tử vong tim mạch xuất hiện ở một bệnh nhân ở nhóm điều trị với warfarin. ... <u>Các kiểm tra chức năng gan</u> Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó: Trong các nghiên cứu có đối chứng thuốc RE-COVER, RE-COVER II và RE-MEDY, khả năng bất thường các kiểm tra chức năng gan (LFT) xuất hiện ở một tỉ lệ tương tự hoặc thấp hơn ở nhóm sử dụng dabigatran etexilat so với nhóm dùng warfarin. Trong RE-SONATE, không có sự khác biệt đáng kể về các giá trị bất thường chức năng gan đáng kể có thể trên lâm sàng ở nhóm bệnh nhân dùng dabigatran so với nhóm dùng giả dược.	
<u>Dược động học</u> ... Bảng 13: Thời gian bán thải của dabigatran ở người tình nguyện khỏe mạnh và ở người có chức năng thận suy giảm. ... <i>Nhóm bệnh nhân đặc biệt</i> ... Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan:	<u>Dược động học</u> ... Bảng 15: Thời gian bán thải của dabigatran ở người tình nguyện khỏe mạnh và ở người có chức năng thận suy giảm. ... <i>Nhóm bệnh nhân đặc biệt</i> ... <i>Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:</i>	

Độ thanh thải trung vị trong nghiên cứu RE-MEDY và RE-SONATE tương ứng là 99,0 mL/phút và 99,7 mL/phút. 22,9% và 22,5% bệnh nhân có CrCL > 50- <80 mL/phút, và 4,1% và 4,8% có CrCL khoảng 30-50 mL/phút trong nghiên cứu RE-MEDY và RE-SONATE. ... <u>Suy gan:</u> Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) tái phát và tử vong liên quan: 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 ≥ 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN) được loại trừ trong các nghiên cứu lâm sàng.	Độ thanh thải trung vị trong nghiên cứu RE-MEDY và RE-SONATE tương ứng là 99,0 mL/phút và 99,7 mL/phút. 22,9% và 22,5% bệnh nhân có CrCL > 50- <80 mL/phút, và 4,1% và 4,8% có CrCL khoảng 30-50 mL/phút trong nghiên cứu RE-MEDY và RE-SONATE. ... <u>Suy gan:</u> <i>Giảm nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó:</i> 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 ≥ 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN) được loại trừ trong các nghiên cứu lâm sàng.	
<u>Điều kiện bảo quản</u> <u>Dạng vial:</u> Bảo quản nguyên trong bao bì để tránh ẩm. Bảo quản không quá 30°C Không đặt viên nang trong các hộp đựng thuốc hoặc các dụng cụ dùng để đựng thuốc, trừ khi các viên nang được giữ nguyên trong bao bì. <u>Dạng chai:</u> 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. Không đặt viên nang trong các hộp đựng thuốc hoặc các dụng cụ dùng để đựng thuốc.	<u>Điều kiện bảo quản</u> Bảo quản nguyên trong bao bì để tránh ẩm. Bảo quản không quá 30°C Không đặt viên nang trong các hộp đựng thuốc hoặc các dụng cụ dùng để đựng thuốc, trừ khi các viên nang được giữ nguyên trong bao bì.	Cập nhật theo thay đổi dưới dạng thông báo nộp ngày 20/06/2016, số công văn 6722

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.

<u>Trình bày</u> Viên nang cứng tương ứng 75mg, 110mg và 150mg. Dạng trình bày với hàm lượng 75mg và 110mg: 1, 3, 6 vỉ x 10 viên nang. Dạng trình bày với hàm lượng 150mg: Hộp carton chứa 3 vỉ x 10 viên nang.	Cập nhật theo thay đổi dưới dạng thông báo đã được phê duyệt, nộp ngày 20/06/2016, số công văn 6722
--	--