

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Hướng dẫn sử dụng thuốc



EDOXBIN 30

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đề xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ
những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

CẢNH BÁO:

(A) GIẢM HIỆU QUẢ TRÊN BỆNH NHÂN RUNG NHĨ KHÔNG DO BỆNH VAN TIM CÓ ĐỘ THANH THẢI CREATININ (CrCl) > 95 ML/PHÚT

(B) NGỪNG SỚM EDOXBIN 30 LÀM TĂNG NGUY CƠ THIẾU MÁU CỤC BỘ

(C) TỤ MÁU TỬY SỐNG/NGOÀI MÀNG CỨNG

Xem thông tin kê đơn đầy đủ để biết cảnh báo đầy đủ.

(A) GIẢM HIỆU QUẢ TRÊN BỆNH NHÂN RUNG NHĨ KHÔNG DO BỆNH VAN TIM CÓ ĐỘ THANH THẢI CREATININ (CrCl) > 95 ML/PHÚT:

Không nên sử dụng EDOXBIN 30 ở những bệnh nhân có CrCl > 95 mL/phút. Trong nghiên cứu ENGAGE AF-TIMI 48, bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim với CrCl > 95 mL/phút có tỷ lệ đột quỵ do thiếu máu cục bộ tăng lên với EDOXBIN 30 mỗi ngày một lần so với bệnh nhân được điều trị bằng Warfarin. Ở những bệnh nhân này, nên sử dụng thuốc chống đông máu khác.

(B) NGỪNG SỚM EDOXBIN 30 LÀM TĂNG NGUY CƠ THIẾU MÁU CỤC BỘ

Ngừng sớm bất kỳ thuốc chống đông máu đường uống nào trong trường hợp không có thuốc chống đông máu khác thay thế làm tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ. Nếu ngưng EDOXBIN 30 vì một lý do khác ngoài chảy máu bệnh lý hoặc hoàn thành một đợt điều trị, hãy xem xét thay thế với một thuốc chống đông máu khác như được mô tả trong hướng dẫn chuyển tiếp.

(C) TỤ MÁU TỬY SỐNG/NGOÀI MÀNG CỨNG

Tụ máu ngoài màng cứng hoặc tửy sống có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng EDOXBIN 30 đang được gây mê thần kinh hoặc bị chọc dò tửy sống. Những khối máu tụ này có thể dẫn đến tê liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Xem xét những rủi ro này khi lên lịch cho bệnh nhân làm các thủ thuật liên quan đến cột sống.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

– Thành phần dược chất:

Edoxaban.....30mg

(dưới dạng Edoxaban tosylat monohydrat40,41mg)

– Thành phần tá dược:

Mannitol, Pregelatinized starch, Crospovidone, Aerosil, Magnesi stearat, HPMC 606, PEG 6000, Titan dioxid, Talc, Màu đỏ Ponceau 4R red lake vừa đủ 1 viên.

2. DẠNG BÀO CHẾ

- Viên nén bao phim.
- EDOXBIN 30: Viên nén tròn, bao phim màu hồng, cạnh và thành viên lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

- Giảm nguy cơ đột quỵ và thuyên tắc hệ thống (SE) ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim (Nonvalvular Atrial Fibrillation - NVAF).

Gới hạn sử dụng cho NVAF:

Không nên sử dụng EDOXBIN 30 ở bệnh nhân có CrCl > 95 mL/phút vì tăng nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ.

- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (Deep Venous Thrombosis - DVT) và thuyên tắc mạch phổi (thuyên tắc phổi - Pulmonary Embolism - PE) sau 5 đến 10 ngày điều trị ban đầu bằng thuốc chống đông máu đường tiêm.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

- Cách dùng:

- Đường uống (có thể uống không cần thức ăn).
- Nếu quên một liều EDOXBIN 30, thì phải dùng liều này sớm nhất có thể trong cùng một ngày. Nếu đã gần đến thời điểm dùng liều EDOXBIN 30 tiếp theo, hãy bỏ qua liều đã quên, sử dụng liều EDOXBIN 30 tiếp theo vào thời điểm bình thường. Không nên tăng gấp đôi liều để bù cho liều đã quên.
- Ngừng EDOXBIN 30 ít nhất 24 giờ trước khi thực hiện các thủ thuật xâm lấn hoặc phẫu thuật vì nguy cơ chảy máu. Nếu phẫu thuật không thể trì hoãn, nguy cơ chảy máu sẽ tăng lên. Nguy cơ chảy máu nên được cân nhắc so với mức độ khẩn cấp của sự can thiệp.
- EDOXBIN 30 có thể được sử dụng lại sau khi phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn khác ngay sau khi cầm máu; lưu ý rằng thời gian khởi phát tác dụng dược lực học là 1-2 giờ. Nếu không thể sử dụng thuốc đường uống trong hoặc sau khi can thiệp phẫu thuật, dùng thuốc chống đông đường tiêm và sau đó chuyển sang uống EDOXBIN 30.

- Liều dùng:

a. Rung nhĩ không do bệnh van tim

Liều khuyến cáo của EDOXBIN 30 là 2 viên uống một lần mỗi ngày. Đánh giá độ thanh thải Creatinin và tính toán bằng phương trình Cockcroft-Gault *, trước khi bắt đầu điều trị bằng EDOXBIN 30. Không sử dụng EDOXBIN 30 ở những bệnh nhân có CrCl > 95 mL/phút.

Giảm liều EDOXBIN 30 xuống 1 viên mỗi ngày một lần ở bệnh nhân có CrCl 15 - 50 mL/phút.

*Cockcroft-Gault $CrCl = (140 \text{ tuổi}) \times (\text{trọng lượng tính bằng kg}) \times (0,85 \text{ nếu là nữ}) / (72 \times \text{Creatinine tính bằng mg/dL})$.

b. Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc mạch phổi

Liều khuyến cáo của EDOXBIN 30 là 2 viên uống một lần mỗi ngày sau 5 đến 10 ngày điều trị ban đầu với thuốc chống đông máu đường tiêm.

Giảm liều EDOXBIN 30 xuống 1 viên mỗi ngày một lần ở bệnh nhân có CrCL 15 - 50 mL/phút, bệnh nhân nặng ≤ 60 kg hoặc bệnh nhân đang sử dụng EDOXBIN 30 đồng thời với một số thuốc ức chế P-gp.

– **Chuyển tiếp sử dụng từ/đến EDOXBIN 30**

Chuyển tiếp sang sử dụng EDOXBIN 30

| Từ | Đến | Khuyến cáo |
|---|------------|---|
| Warfarin hoặc các thuốc kháng vitamin K khác | EDOXBIN 30 | Ngừng Warfarin và bắt đầu EDOXBIN 30 khi $INR \leq 2,5$ |
| Thuốc chống đông đường uống không phải Warfarin hoặc các thuốc kháng vitamin K khác | EDOXBIN 30 | Ngừng thuốc chống đông đường uống hiện tại và bắt đầu sử dụng EDOXBIN 30 tại thời điểm dừng của liều chống đông đường uống tiếp theo. |
| Heparin trọng lượng phân tử thấp (Low-molecular-weight heparin - LMWH) | EDOXBIN 30 | Ngừng LMWH và bắt đầu sử dụng EDOXBIN 30 tại thời điểm dừng của liều LMWH tiếp theo. |
| Heparin không phân đoạn | EDOXBIN 30 | Ngừng truyền dịch và bắt đầu EDOXBIN 30 vào 4 giờ sau. |

Chuyển tiếp từ EDOXBIN

| Từ | Đến | Khuyến cáo |
|------------|---|--|
| EDOXBIN 30 | Warfarin | <u>Đường uống:</u> Đối với bệnh nhân đang dùng liều 60 mg, giảm liều xuống 30 mg và dùng đồng thời với Warfarin. Đối với bệnh nhân đang dùng liều 30 mg, giảm liều xuống 15 mg và dùng đồng thời với Warfarin. INR phải được đo ít nhất hàng tuần và ngay trước liều EDOXBIN 30 hằng ngày để giảm thiểu ảnh hưởng của EDOXBIN 30 đối với các phép đo INR. Khi đạt được INR ổn định $\geq 2,0$, ngừng dùng EDOXBIN 30 và tiếp tục Warfarin. |
| | | <u>Đường tiêm:</u> Ngừng EDOXBIN 30 và sử dụng thuốc chống đông và Warfarin đường tiêm tại liều tiếp theo của lịch dùng EDOXBIN 30. Khi INR ổn định $\geq 2,0$, ngừng thuốc chống đông máu đường tiêm và tiếp tục warfarin. |
| EDOXBIN 30 | Thuốc chống đông đường uống kháng vitamin K | Ngừng EDOXBIN 30 và bắt đầu dùng thuốc chống đông đường uống khác tại thời điểm dùng liều EDOXBIN 30 tiếp theo. |
| EDOXBIN 30 | Thuốc chống đông máu đường tiêm | Ngừng EDOXBIN 30 và bắt đầu dùng thuốc chống đông máu đường tiêm tại thời điểm dùng liều EDOXBIN 30 tiếp theo. |

INR: tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không được dùng EDOXBIN 30 trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân quá mẫn với Edoxaban hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Chảy máu bệnh lý đang hoạt động.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

❖ Giảm hiệu quả ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim với CrCl > 95 mL/phút

Không nên sử dụng EDOXBIN 30 ở những bệnh nhân có CrCl > 95 mL/phút. Trong nghiên cứu ENGAGE AF-TIMI 48, bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim với CrCl > 95 mL/phút có tỷ lệ đột quỵ do thiếu máu cục bộ tăng lên với liều 2 viên mỗi ngày một lần so với bệnh nhân được điều trị bằng Warfarin. Ở những bệnh nhân này, nên sử dụng thuốc chống đông máu khác.

❖ Tăng nguy cơ đột quỵ khi ngừng EDOXBIN 30 ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim

Ngừng sớm bất kỳ thuốc chống đông máu đường uống nào trong trường hợp không có thuốc chống đông máu khác thay thế làm tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ. Nếu ngưng EDOXBIN 30 vì một lý do khác ngoài chảy máu bệnh lý hoặc hoàn thành một đợt điều trị, hãy xem xét thay thế với một thuốc chống đông máu khác như được mô tả trong hướng dẫn chuyển tiếp.

❖ Nguy cơ chảy máu

EDOXBIN 30 làm tăng nguy cơ chảy máu, có thể gây chảy máu nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong. Nhanh chóng đánh giá bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng chảy máu. Ngừng EDOXBIN 30 ở những bệnh nhân đang bị chảy máu bệnh lý.

Sử dụng đồng thời các loại thuốc ảnh hưởng đến đông máu có thể làm tăng nguy cơ này (gồm Aspirin và các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác, các thuốc chống huyết khối khác, liệu pháp tiêu sợi huyết, sử dụng mãn tính thuốc chống viêm không steroid (NSAID), thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI) và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrine (SNRI).

Đào ngược tác dụng chống đông máu

Không có cách nào để đảo ngược tác dụng chống đông máu của EDOXBIN, dự kiến có thể tồn tại trong khoảng 24 giờ sau liều cuối cùng. Tác dụng chống đông máu của EDOXBIN 30 không thể được theo dõi một cách đáng tin cậy với thử nghiệm trong phòng thí nghiệm tiêu chuẩn. Tác nhân đảo ngược cụ thể cho edoxaban không có sẵn. Chạy thận nhân tạo không góp phần đáng kể vào độ thanh thải edoxaban. Protamine sulfat, vitamin K và acid tranexamic dự kiến sẽ không đảo ngược hoạt động chống đông máu của EDOXBIN. Việc sử dụng phức hợp prothrombin cô đặc (Prothrombin complex concentrate - PCC), hoặc các thuốc khác như phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (activated prothrombin complex concentrate - APCC) hoặc yếu tố VII tái tổ hợp hoạt hóa (rFVIIa) có thể được xem xét nhưng chưa được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng. Khi PCC được sử dụng, việc theo dõi tác dụng chống đông máu của edoxaban bằng xét nghiệm đông máu (PT, INR hoặc APTT) hoặc hoạt động chống FFXa là không hữu ích và không được khuyến cáo.

❖ Gây tê hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng

Khi gây tê thần kinh (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng được sử dụng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để phòng ngừa các biến chứng huyết khối tắc mạch có nguy cơ phát triển tụ máu ngoài màng cứng hoặc cột sống, có thể dẫn đến tê liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn.

Nguy cơ có thể tăng lên do sử dụng EDOXBIN 30 sau phẫu thuật ống thông ngoài màng cứng hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến cầm máu. Không nên rút các ống thông trong màng cứng

hoặc trong nội mạc tùy trong vòng 12 giờ sau lần dùng EDOXBIN 30 cuối cùng. Không nên dùng liều EDOXBIN 30 tiếp theo sớm hơn 2 giờ sau khi rút ống thông. Nguy cơ có thể tăng lên do chấn thương hoặc lặp lại chọc dò màng cứng hoặc cột sống.

Theo dõi bệnh nhân thường xuyên để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng suy giảm chức năng thần kinh (ví dụ: tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu tổn thương thần kinh được ghi nhận, chẩn đoán và điều trị khẩn cấp là cần thiết. Trước khi can thiệp vào trục thần kinh, bác sĩ nên cân nhắc lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông hoặc ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông để dự phòng huyết khối.

❖ **Bệnh nhân có van tim cơ học hoặc hẹp van hai lá từ trung bình đến nặng**

Sự an toàn và hiệu quả của EDOXBIN 30 chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có van tim cơ học hoặc hẹp van hai lá từ trung bình đến nặng. Việc sử dụng EDOXBIN 30 không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

❖ **Tăng nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân có hội chứng antiphospholipid**

Thuốc chống đông đường uống tác động trực tiếp (DOAC), bao gồm EDOXBIN 30, không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân mắc hội chứng antiphospholipid (APS). Đối với bệnh nhân APS (đặc biệt là bệnh nhân có kháng thể lupus anticoagulant, anticardiolipin và anti- β 2-glycoprotein I dương tính cao gấp 3 lần, điều trị bằng DOAC có liên quan đến tăng tỷ lệ các biến cố huyết khối tái phát so với điều trị bằng kháng vitamin K.

❖ **Sử dụng cho trẻ em**

An toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được thiết lập.

❖ **Sử dụng cho người cao tuổi**

Trong tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu AF-TIMI 48, 5182 (74%) từ 65 tuổi trở lên, trong khi 2838 (41%) từ 75 tuổi trở lên. Ở Hokusai VTE, 1334 (32%) bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, trong khi 560 (14%) bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên. Trong nghiên cứu ung thư Hokusai VTE, 539 (52%) bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên và 176 (17%) từ 75 tuổi trở lên. Trong các thử nghiệm lâm sàng, hiệu quả và độ an toàn của EDOXBIN 30 ở bệnh nhân cao tuổi (65 tuổi trở lên) và trẻ hơn là tương tự nhau.

❖ **Bệnh nhân suy thận**

Độ thanh thải của thận chiếm khoảng 50% tổng độ thanh thải của edoxaban. Do đó, nồng độ edoxaban trong máu tăng lên ở những bệnh nhân có chức năng thận kém so với những người có chức năng thận cao hơn. Giảm liều EDOXBIN 30 xuống 30 mg mỗi ngày một lần ở những bệnh nhân có CrCL 15-50 mL/phút. Có dữ liệu lâm sàng hạn chế với EDOXBIN 30 ở bệnh nhân CrCL < 15 mL/phút. Do đó, EDOXBIN 30 không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này. Chạy thận nhân tạo không đóng góp đáng kể vào độ thanh thải EDOXBIN 30.

Khi chức năng thận được cải thiện và nồng độ edoxaban trong máu giảm, nguy cơ đột quy do thiếu máu cục bộ tăng ở bệnh nhân NVAf.

❖ **Bệnh nhân suy gan**

Việc sử dụng EDOXBIN 30 ở bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng (Child-Pugh B và C) không được khuyến cáo vì những bệnh nhân này có thể có bất thường đông máu nội tại. Không cần giảm liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A).

❖ **Bệnh nhân được điều trị DVT và/hoặc PE có trọng lượng cơ thể thấp**

Dựa trên kinh nghiệm lâm sàng từ nghiên cứu Hokusai VTE, giảm liều EDOXBIN 30 xuống còn 30 mg ở những bệnh nhân nặng ≤ 60 kg.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

❖ **Phụ nữ có thai:**

Dữ liệu hiện có về việc sử dụng edoxaban ở phụ nữ mang thai không đủ để xác định liệu có những rủi ro liên quan đến thuốc đối với các kết quả phát triển bất lợi hay không. Trong các nghiên cứu phát triển động vật, không có tác dụng phát triển bất lợi nào được nhìn thấy khi edoxaban được dùng đường uống cho chuột và thỏ mang thai trong quá trình hình thành cơ quan với mức độ phơi nhiễm tương ứng lên đến 16 lần và 8 lần ở người, khi dựa trên diện tích bề mặt cơ thể và AUC, tương ứng.

Nguy cơ nền ước tính của dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai cho dân số được chỉ định là không rõ. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ dị tật bẩm sinh, mất mát hoặc các kết quả bất lợi khác. Trong dân số Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ nền ước tính của dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai trong thai kỳ được công nhận lâm sàng là 2-4% và 15-20%, tương ứng.

Cân nhắc lâm sàng

Mang thai làm tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối cao hơn đối với phụ nữ mắc bệnh huyết khối tắc mạch tiềm ẩn và một số tình trạng thai kỳ có nguy cơ cao. Dữ liệu được công bố mô tả rằng những phụ nữ có tiền sử huyết khối tĩnh mạch trước đó có nguy cơ tái phát cao trong thai kỳ.

Sử dụng thuốc chống đông máu, bao gồm edoxaban, có thể làm tăng nguy cơ chảy máu ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Theo dõi trẻ sơ sinh bị chảy máu.

Tất cả bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu, kể cả phụ nữ mang thai, đều có nguy cơ chảy máu. Sử dụng EDOXBIN 30 trong khi chuyển dạ hoặc sinh ở những phụ nữ đang được gây mê thần kinh có thể dẫn đến tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống. Xem xét sử dụng thuốc chống đông máu khác tác dụng ngắn hơn.

Dữ liệu

Dữ liệu động vật

Các nghiên cứu phát triển phôi thai đã được tiến hành ở chuột và thỏ mang thai trong thời kỳ tạo cơ quan. Ở chuột, không thấy dị tật nào khi dùng edoxaban bằng đường uống với liều lên tới 300 mg/kg/ngày, hoặc gấp 49 lần liều dùng ở người là 60 mg/ngày được tính theo diện tích bề mặt cơ thể. Sự mất mát sau cấy ghép tăng lên xảy ra ở mức 300 mg/kg/ngày, nhưng tác dụng này có thể là thứ phát so với xuất huyết âm đạo của mẹ được thấy ở liều này. Ở thỏ, không thấy dị tật ở liều lên tới 600 mg/kg/ngày (gấp 49 lần mức phơi nhiễm ở người với liều 60 mg/ngày dựa trên AUC). Độc tính với phôi thai xảy ra ở liều gây độc cho mẹ, bao gồm túi mật nhỏ hoặc không có ở thai nhi ở liều 600 mg/kg/ngày, tăng mất thai sau khi làm tổ, tăng sảy thai tự nhiên, giảm thai sống và trọng lượng thai ở liều bằng hoặc lớn hơn 200 mg/kg/ngày, bằng hoặc lớn hơn 20 lần mức phơi nhiễm của con người.

Trong một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh của chuột, edoxaban được dùng bằng đường uống trong suốt thời kỳ hình thành các cơ quan và cho đến ngày thứ 20 của thời kỳ cho con bú với liều lên tới 30 mg/kg/ngày, gấp 3 lần mức phơi nhiễm ở người khi dựa trên AUC. Chảy máu âm đạo ở chuột mang thai và phản ứng tránh né chậm ở con cái được quan sát thấy ở liều 30 mg/kg/ngày.

❖ Cho con bú

Không có dữ liệu về sự hiện diện của edoxaban trong sữa mẹ, hoặc ảnh hưởng của nó đối với trẻ bú mẹ hoặc quá trình sản xuất sữa. Edoxaban đã có mặt trong sữa chuột. Do có khả năng xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, bao gồm xuất huyết khuyên bệnh nhân không nên cho con bú trong khi điều trị bằng EDOXBIN 30.

❖ Phụ nữ và nam giới có kế hoạch sinh sản

Phụ nữ có kế hoạch sinh sản cần dùng thuốc chống đông nên thảo luận với bác sĩ.

Nguy cơ chảy máu tử cung đáng kể về mặt lâm sàng, có khả năng cần can thiệp phẫu thuật phụ khoa, được xác định bằng thuốc chống đông máu đường uống bao gồm EDOXBIN 30 nên được đánh giá ở phụ nữ có khả năng sinh sản và những người bị chảy máu tử cung bất thường.

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

Sản phẩm này không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Các tương tác của EDOXBIN 30 với các dược phẩm khác như sau:

9.1. Thuốc chống đông máu, thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc tan huyết khối và SSRI/SNRI

Dùng đồng thời thuốc chống đông máu, thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc tan huyết khối và SSRI hoặc SNRI có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Đánh giá kịp thời bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng mất máu nào nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc chống đông máu, aspirin, các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác và/hoặc NSAIDs.

Điều trị đồng thời lâu dài với EDOXBIN 30 và các thuốc chống đông máu khác không được khuyến cáo vì tăng nguy cơ chảy máu. Có thể cần dùng đồng thời trong thời gian ngắn cho bệnh nhân chuyển sang sử dụng EDOXBIN 30 hoặc ngược lại.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với EDOXBIN 30, việc sử dụng đồng thời aspirin (liều thấp ≤ 100 mg/ngày) hoặc thienopyridin và NSAID được cho phép và dẫn đến tăng tỷ lệ Chảy máu liên quan đến lâm sàng. Theo dõi cẩn thận tình trạng chảy máu ở những bệnh nhân cần điều trị mãn tính bằng aspirin liều thấp và/hoặc NSAID.

Cũng như các thuốc chống đông máu khác, khả năng bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao hơn trong trường hợp sử dụng đồng thời với SSRI hoặc SNRI do tác dụng được báo cáo của chúng đối với tiểu cầu.

9.2. Chất cảm ứng P-gp

Tránh sử dụng đồng thời EDOXBIN 30 với Rifampin.

9.2. Chất ức chế P-gp

Điều trị NVAf:

Dựa trên kinh nghiệm lâm sàng từ nghiên cứu ENGAGE AF-TIMI 48, việc giảm liều ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế P-gp dẫn đến nồng độ edoxaban trong máu thấp hơn so với bệnh nhân dùng đủ liều. Do đó, không nên giảm liều khi sử dụng đồng thời chất ức chế P-gp

10. TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Chưa có thông tin về tương kỵ của thuốc.

11. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng sau đây được thảo luận chi tiết hơn:

- Tăng nguy cơ đột quy khi ngừng EDOXBIN 30 ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim.
- Nguy cơ chảy máu
- Gây tê hoặc chọc dò tủy sống /ngoài màng cứng

10.1. Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng

Bởi vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất khác nhau, tỷ lệ phản ứng bất lợi được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và không phản ánh được tỷ lệ quan sát trong thực tế.

Sự an toàn của EDOXBIN 30 được đánh giá trong các nghiên cứu ENGAGE AF-TIMI 48, Hokusai VTE và ung thư Hokusai VTE bao gồm 11.530 bệnh nhân tiếp xúc với liều 60 mg và 7124 bệnh nhân tiếp xúc với liều 30 mg mỗi ngày một lần.

Nghiên cứu ENGAGE AF-TIMI 48:

Trong nghiên cứu ENGAGE AF-TIMI 48, thời gian tiếp xúc trung bình với thuốc đối với nhóm điều trị EDOXBIN 30 và warfarin là 2,5 năm.

Chảy máu là lý do phổ biến nhất để ngừng điều trị. Chảy máu dẫn đến ngừng điều trị là 3,9% đối với nhóm điều trị với liều 60 mg và 4,1% đối với nhóm điều trị warfarin.

Trong toàn bộ người tham gia nghiên cứu, chảy máu nặng ở nhóm EDOXBIN 30 thấp hơn so với nhóm warfarin [HR 0,80 (0,70, 0,91), $p < 0,001$]. **Bảng 1** cho thấy các biến cố chảy máu nặng (tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có ít nhất một biến cố chảy máu/ năm) đối với bệnh nhân được chỉ định có CrCL ≤ 95 mL/phút

Bảng 1: Biến cố xuất huyết được xác định đối với bệnh nhân NVAF có CrCL ≤ 95 mL/phút*

| Biến cố ^a | EDOXBIN 30 ^b N = 5417 n (%/năm) | Warfarin N = 5485 n (%/năm) | EDOXBIN 30 so với Warfarin HR (95% CI) |
|---|--|-----------------------------------|---|
| Chảy máu nặng ^c | 357 (3,1) | 431 (3,7) | 0,84 (0,73, 0,97) |
| Xuất huyết nội sọ (ICH) ^d | 53 (0,5) | 122 (1,0) | 0,44 (0,32, 0,61) |
| Đột quy xuất huyết não | 33 (0,3) | 69 (0,6) | 0,49 (0,32, 0,74) |
| ICH khác | 20 (0,2) | 55 (0,5) | 0,37 (0,22, 0,62) |
| Xuất huyết đường tiêu hóa ^e | 205 (1,8) | 150 (1,3) | 1,40 (1,13, 1,73) |
| Xuất huyết dẫn đến chết người ^f | 21 (0,2) | 42 (0,4) | 0,51 (0,30, 0,86) |
| ICH | 19 (0,2) | 36 (0,3) | 0,54 (0,31, 0,94) |
| Không tụ máu nội sọ | 2 (< 0,1) | 6 (< 0,1) | --- |

Chữ viết tắt: HR = Tỷ lệ nguy hiểm so với Warfarin, CI = Khoảng tin cậy, n = số bệnh nhân gặp biến cố, N = số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu.

* Thời gian điều trị là trong quá trình điều trị hoặc trong vòng 2 ngày sau khi ngừng điều trị nghiên cứu.

^a Một chủ đề có thể bao gồm trong nhiều danh mục con.

^b Bao gồm tất cả các bệnh nhân có CrCl \leq 95 mL/phút được chọn ngẫu nhiên để nhận 60 mg mỗi ngày một lần, bao gồm cả những người được giảm liều xuống 30 mg mỗi ngày một lần vì các điều kiện cơ bản được chỉ định trước.

^c Biến cố chảy máu nặng được định nghĩa là chảy máu đáp ứng một trong các tiêu chí sau: chảy máu gây tử vong; chảy máu có triệu chứng ở một vị trí quan trọng như sau phúc mạc, nội sọ, nội nhãn, nội tủy, nội khớp, màng ngoài tim hoặc trong cơ với hội chứng khoang; một biến cố chảy máu làm giảm lượng huyết sắc tố ít nhất 2,0 g/dL (hoặc giảm hematocrit ít nhất 6,0% khi không có dữ liệu về huyết sắc tố), khi được điều chỉnh để truyền máu (1 đơn vị truyền máu = 1,0 g/dL huyết sắc tố giảm).

^d ICH bao gồm đột quỵ xuất huyết nguyên phát, xuất huyết dưới nhện, xuất huyết ngoài màng cứng/dưới màng cứng và đột quỵ thiếu máu cục bộ với chuyển đổi xuất huyết nặng.

^e Xuất huyết đường tiêu hóa (GI) bao gồm chảy máu từ đường tiêu hóa trên và dưới. Chảy máu đường tiêu hóa dưới bao gồm chảy máu trực tràng.

^f Xuất huyết gây tử vong là hiện tượng chảy máu trong thời gian điều trị và được coi là trực tiếp dẫn đến tử vong trong vòng 7 ngày.

Vị trí phổ biến nhất của một biến cố chảy máu nặng là đường tiêu hóa (GI). **Bảng 2** cho thấy số lượng và tỷ lệ bệnh nhân bị chảy máu đường tiêu hóa trong nhóm điều trị với liều 60 mg và warfarin.

Bảng 2: Biến cố xuất huyết đường tiêu hóa đối với bệnh nhân NVAF có CrCl \leq 95 mL/phút*

| | EDOXBIN 30 N = 5417 n (%/năm) | Warfarin N = 5485 n (%/năm) |
|---|--|--|
| Xuất huyết đường tiêu hóa (GI) ^a | 205 (1,78) | 150 (1,27) |
| GI trên | 123 (1,06) | 88 (0,74) |
| GI dưới ^b | 85 (0,73) | 64 (0,54) |
| Xuất huyết đường tiêu hóa nghiêm trọng (GUSTO) ^c | 16 (0,14) | 17 (0,14) |
| Xuất huyết đường tiêu hóa gây tử vong | 1 (< 0,1) | 2 (< 0,1) |

* Trong hoặc trong vòng 2 ngày sau khi ngừng điều trị nghiên cứu

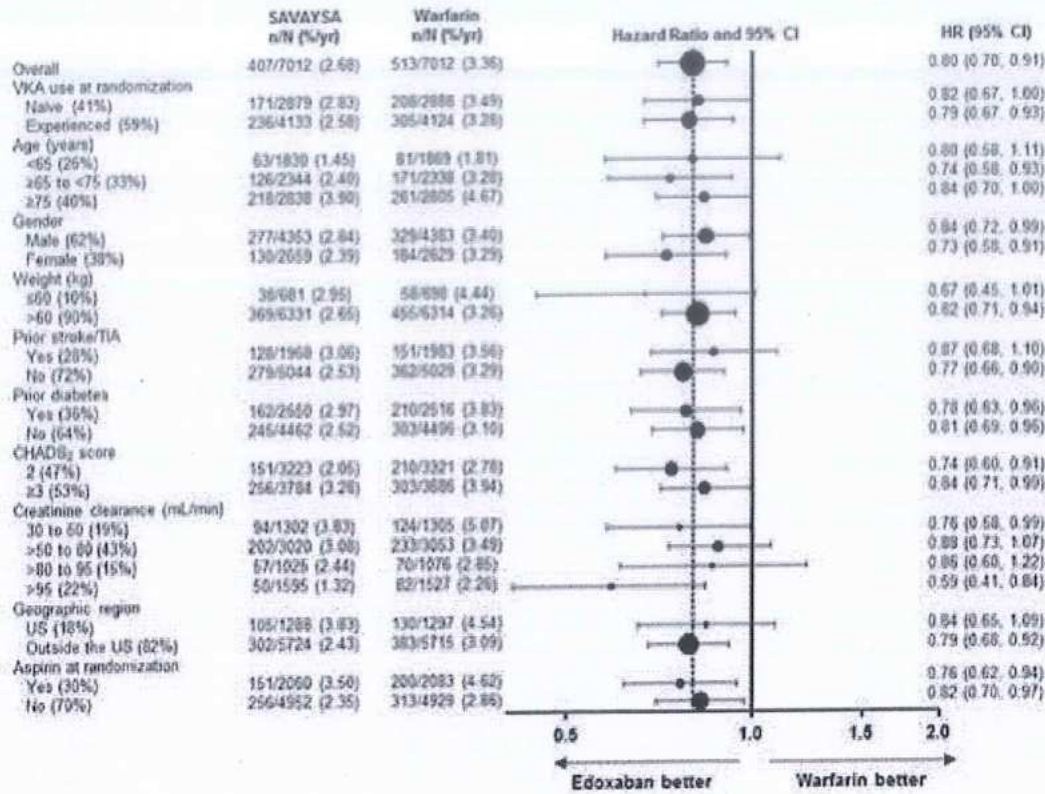
^a Xuất huyết đường tiêu hóa (GI): được xác định bởi vị trí là đường tiêu hóa trên hoặc dưới.

^b Xuất huyết đường tiêu hóa dưới bao gồm xuất huyết ở hậu môn trực tràng.

^c GUSTO – Chảy máu nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng gây ra rối loạn huyết động và cần can thiệp. Tỷ lệ các biến cố bất lợi liên quan đến thiếu máu ở nhóm EDOXBIN 30 cao hơn so với nhóm warfarin (9,6% so với 6,8%).

Tỷ lệ so sánh chảy máu nặng trên EDOXBIN 30 và warfarin nói chung là nhất quán giữa các phân nhóm (xem Hình 1). Tỷ lệ chảy máu xuất hiện cao hơn ở cả hai nhánh điều trị (EDOXBIN 30 và warfarin) ở các phân nhóm bệnh nhân sau: những người dùng aspirin, những người ở Hoa Kỳ, những người trên 75 tuổi và những người bị suy giảm chức năng thận.

Hình 1: Chảy máu nghiêm trọng được so sánh trong Nghiên cứu ENGAGE AF-TIMI 48*



* Trong hoặc trong vòng 2 ngày sau khi ngừng điều trị nghiên cứu

Các phản ứng bất lợi khác

Các phản ứng bất lợi không chảy máu phổ biến nhất ($\geq 1\%$) đối với liều 60 mg so với warfarin là phát ban (4,2% so với 4,1%) và xét nghiệm chức năng gan bất thường (4,8% so với 4,6%).

Bệnh phổi mô kẽ (ILD) đã được báo cáo là một tác dụng phụ nghiêm trọng khi điều trị với liều 60 mg và warfarin ở 15 bệnh nhân (0,2%) và 7 bệnh nhân (0,1%) bệnh nhân.

Nhiều trường hợp ở cả hai nhóm điều trị bị nhầm lẫn do sử dụng amiodarone, có liên quan đến ILD hoặc do viêm phổi truyền nhiễm. Trong toàn bộ thời gian nghiên cứu, có 5 trường hợp ILD tử vong ở nhóm EDOXBIN 30 và 0 trường hợp ILD tử vong ở nhóm warfarin.

Nghiên cứu Hokusai VTE

Độ an toàn của EDOXBIN 30 trong điều trị VTE đã được đánh giá trong nghiên cứu Hokusai VTE. Thời gian tiếp xúc với thuốc đối với EDOXBIN 30 là ≤ 6 tháng đối với 1561 bệnh nhân (37,9%), > 6 tháng đối với 2557 bệnh nhân (62,1%) và 12 tháng đối với 1661 bệnh nhân (40,3%).

Chảy máu là lý do phổ biến nhất khiến ngừng điều trị và xảy ra ở 1,4% bệnh nhân trong nhóm EDOXBIN 30 và 1,4% bệnh nhân trong nhóm warfarin.

Biến cố xuất huyết ở bệnh nhân DVT và/hoặc PE trong nghiên cứu Hokusai VTE

Chảy máu liên quan đến lâm sàng được định nghĩa là hỗn hợp của chảy máu không liên quan đến lâm sàng và lâm sàng (CRNM) xảy ra trong hoặc trong vòng ba ngày sau khi ngừng điều trị nghiên cứu. Tỷ lệ chảy máu liên quan đến lâm sàng ở EDOXBIN 30 thấp hơn warfarin [HR (KTC 95%): 0,81 (0,71, 0,94); p = 0,004].

Bảng 3 cho thấy số lượng bệnh nhân bị chảy máu trong Nghiên cứu Hokusai VTE.

Bảng 3: Biến cố chảy máu trong nghiên cứu Hokusai VTE

| | EDOXBIN 30 (N = 4118) | Warfarin (N = 4122) |
|---|----------------------------------|--------------------------------|
| Chảy máu liên quan đến lâm sàng ^a (Major/CRNM), n (%) | 349 (8,5) | 423 (10,3) |
| Chảy máu nặng ^b , n (%) | 56 (1,4) | 66 (1,6) |
| Xuất huyết gây tử vong | 2 (<0,1) | 10 (0,2) |
| Tử vong nội sọ | 0 (0,0) | 6 (0,1) |
| Chảy máu cơ quan quan trọng không gây tử vong | 13 (0,3) | 25 (0,6) |
| Xuất huyết nội sọ | 5 (0,1) | 12 (0,3) |
| Chảy máu nội tạng không nguy hiểm đến tính mạng | 41 (1,0) | 33 (0,8) |
| Giảm Hb ≥ 2 g/dL | 40 (1,0) | 33 (0,8) |
| Truyền ≥ 2 đơn vị RBC | 28 (0,7) | 22 (0,5) |
| CRNM chảy máu ^c | 298 (7,2) | 368 (8,9) |
| Chảy máu khác | 895 (21,7) | 1056 (25,6) |

Chữ viết tắt: N = số bệnh nhân trong nghiên cứu; n = số sự kiện; CRNM = không chuyên ngành liên quan đến lâm sàng

^a Chảy máu liên quan đến lâm sàng được định nghĩa là hỗn hợp của chảy máu không liên quan đến lâm sàng và lâm sàng (CRNM).

^b Một biến cố chảy máu nặng được định nghĩa là chảy máu đáp ứng một trong các tiêu chí sau: liên quan đến sự sụt giảm nồng độ hemoglobin từ 2,0 g/dL trở lên, hoặc dẫn đến truyền hai hoặc nhiều đơn vị hồng cầu đặc hoặc máu toàn phần; xảy ra ở một vị trí hoặc cơ quan quan trọng: nội sọ, nội tủy, nội nhãn, màng ngoài tim, nội khớp, nội cơ với hội chứng khoang, sau phúc mạc; góp phần gây tử vong.

^c Chảy máu CRNM được định nghĩa là chảy máu quá mức không đáp ứng các tiêu chí của một biến cố chảy máu nặng nhưng có liên quan đến can thiệp y tế, liên hệ thăm khám với bác sĩ, ngừng điều trị nghiên cứu tạm thời hoặc liên quan đến sự khó chịu cho cơ thể như đau hoặc suy giảm các hoạt động của cuộc sống hàng ngày.

Bệnh nhân có trọng lượng cơ thể thấp (≤ 60 kg), $CrCl \leq 50$ mL/phút hoặc sử dụng đồng thời các chất ức chế P-gp chọn lọc được chọn ngẫu nhiên để nhận EDOXBIN 30 hoặc warfarin. So với tất cả bệnh nhân dùng EDOXBIN 30 hoặc warfarin trong nhóm 60 mg, tất cả bệnh nhân dùng EDOXBIN 30 hoặc warfarin trong nhóm 30 mg (n = 1452, 17,6% toàn bộ dân số nghiên cứu) đều lớn tuổi hơn (60,1 so với 54,9 tuổi), nữ thường gặp hơn (66,5% so với 37,7%), thường xuyên thuộc chủng tộc châu Á (46,0% so với 15,6%) và có nhiều bệnh mắc kèm hơn (ví dụ: tiền sử chảy máu, tăng huyết áp, tiểu đường, bệnh tim mạch, ung thư). Các biến cố chảy máu liên quan đến lâm sàng xảy ra ở 58/733 (7,9%) bệnh nhân dùng EDOXBIN 30 một lần mỗi ngày và 92/719 (12,8%) bệnh nhân dùng warfarin đáp ứng các tiêu chí trên. Trong nghiên cứu Hokusai VTE, trong số tất cả các bệnh nhân, các phản ứng bất lợi chảy máu phổ biến nhất ($\geq 1\%$) được thể hiện trong **Bảng 4**.

Bảng 4: Các phản ứng bất lợi xảy ra ở ≥ 1% bệnh nhân được điều trị ở nghiên cứu Hokusai VTE

| | EDOXBIN 30 (N = 4118) n (%) | Warfarin (N = 4122) n (%) |
|---|--------------------------------|------------------------------|
| Chảy máu ADRs^a | | |
| Âm đạo ^b | 158 (9) | 126 (7,1) |
| Mô mềm da | 245 (5,9) | 414 (10) |
| Chảy máu cam | 195 (4,7) | 237 (5,7) |
| Xuất huyết dạ dày | 171 (4,2) | 150 (3,6) |
| Đường tiêu hóa dưới | 141 (3,4) | 126 (3,1) |
| Miệng/hầu họng | 138 (3,4) | 162 (3,9) |
| Tiểu máu/niệu đạo | 91 (2,2) | 117 (2,8) |
| Vị trí đâm thủng | 56 (1,4) | 99 (2,4) |
| ADR không gây chảy máu | | |
| Phát ban | 147 (3,6) | 151 (3,7) |
| •Xét nghiệm kiểm tra chức năng gan bất thường | 322 (7,8) | 322 (7,8) |
| Bệnh thiếu máu | 72 (1,7) | 55 (1,3) |

^a Đánh giá bất kỳ biến cố xuất huyết theo vị trí

^b Tỷ lệ chảy máu âm đạo cụ thể theo giới tính dựa trên số lượng đối tượng nữ trong mỗi nhóm điều trị

Xuất huyết ở bệnh nhân VTE trong nghiên cứu Hokusai VTE Cancer

Sự an toàn của EDOXBIN 30 ở bệnh nhân ung thư và VTE đã được đánh giá trong nghiên cứu ung thư Hokusai VTE. Thời gian phơi nhiễm EDOXBIN 30 trung bình là 211 ngày (khoảng từ 2 đến 423). Kết quả an toàn là chảy máu nặng xảy ra trong hoặc trong vòng ba ngày sau khi ngừng điều trị nghiên cứu. Tỷ lệ chảy máu nặng ở nhóm EDOXBIN 30 cao hơn so với nhóm dalteparin [HR (95% CI): 2,00 (1,09, 3,66)].

Bảng 5 trình bày kết quả chảy máu từ nghiên cứu Hokusai VTE Cancer.

Bảng 5: Các biến cố xuất huyết trong nghiên cứu Hokusai VTE Cancer

| | EDOXBIN 30 (N = 522) | Dalteparin (N = 524) |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Chảy máu nặng[*], n (%) | 32 (6,1%) | 16 (3,1%) |
| Chảy máu gây tử vong | 1 (0,2%) ^{**} | 2 (0,4%) |
| Nội sọ | 0 | 1 (0,2%) |
| Đường tiêu hóa dưới | 1 (0,2%) | 1 (0,2%) |
| Chảy máu cơ quan quan trọng không gây tử vong | 5 (1%) | 6 (1,1%) |
| Xuất huyết nội sọ | 2 (0,4%) | 2 (0,4%) |
| Chảy máu nội tạng không nguy hiểm đến tính mạng | 27 (5,2%) | 8 (1,5%) |
| Đường tiêu hóa | 22 (4,2%) | 4 (0,8%) |
| Đường tiêu hóa trên | 18 (3,4%) | 3 (0,6%) |
| Đường tiêu hóa dưới | 3 (0,6%) | 1 (0,2%) |
| Giảm Hb ≥ 2 g/dL | 28 (5,4%) | 11 (2,1%) |
| Chảy máu CRNM^{***}, n (%) | 70 (13,4%) | 48 (9,2%) |
| Chảy máu khác, n (%) | 137 (26,2%) | 104 (19,8) |

Chữ viết tắt: N = số bệnh nhân trong nghiên cứu; n = số sự kiện; CRNM = không chuyên ngành liên quan đến lâm sàng

* Một biến cố chảy máu nặng được định nghĩa là chảy máu đáp ứng một trong các tiêu chí sau: liên quan đến sự sụt giảm nồng độ hemoglobin từ 2,0 g/dL trở lên, hoặc dẫn đến truyền hai hoặc nhiều đơn vị hồng cầu đặc hoặc máu toàn phần; xảy ra ở một vị trí hoặc cơ quan quan trọng: nội sọ, nội tủy, nội nhãn, màng ngoài tim, nội khớp, nội cơ với hội chứng khoang, sau phúc mạc; góp phần gây tử vong.

** Tất cả các biến trong bảng này, ngoại trừ biến cố chảy máu gây tử vong do EDOXBIN, đều dựa trên các biến cố đã biết. Chảy máu gây tử vong do EDOXBIN 30 được coi là chảy máu nghiêm trọng; tuy nhiên, nguyên nhân tử vong được xét xử là do ung thư.

*** Chảy máu CRNM được định nghĩa là chảy máu quá mức không đáp ứng các tiêu chí của một biến cố chảy máu nặng nhưng có liên quan đến can thiệp y tế, liên hệ thăm khám với bác sĩ, ngừng điều trị nghiên cứu tạm thời hoặc liên quan đến sự khó chịu cho cơ thể như đau hoặc suy giảm các hoạt động của cuộc sống hàng ngày.

Ở những bệnh nhân ung thư đường tiêu hóa, chảy máu nặng xảy ra ở 13,2% (18/136) ở nhóm EDOXBIN 30 và 2,4% (3/125) ở nhóm dalteparin. Ở những bệnh nhân không bị ung thư đường tiêu hóa, xuất huyết nặng xảy ra ở 3,6% (14/386) ở nhóm EDOXBIN 30 và 3,3% (13/399) ở nhóm dalteparin.

10.2. Các phản ứng bất lợi được xác định trong quá trình sử dụng EDOXBIN 30 sau khi được phê duyệt

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng EDOXBIN 30 sau khi được phê duyệt. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể có quy mô không chắc chắn, nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất của chúng một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu

Rối loạn tiêu hóa: đau bụng

Rối loạn hệ thống miễn dịch: phù mạch, quá mẫn

Rối loạn hệ thần kinh: chóng mặt, nhức đầu

Rối loạn da và mô dưới da: nổi mề đay

10.3. Các dấu hiệu lưu ý, khuyến cáo khi dùng thuốc

Chảy máu

Bệnh nhân dễ chảy máu hơn, có thể chảy máu lâu hơn hoặc dễ bị bầm tím hơn khi điều trị bằng EDOXBIN.

Bệnh nhân nên báo cáo bất kỳ hiện tượng chảy máu bất thường nào ngay lập tức cho bác sĩ.

Đối với những bệnh nhân đang gây tê trực thần kinh hoặc chọc dò tủy sống, bệnh nhân theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của tụ máu tủy sống hoặc ngoài màng cứng, chẳng hạn như đau lưng, ngứa ran, tê (đặc biệt là ở chi dưới), yếu cơ và đại tiện hoặc tiểu tiện không tự chủ. Nếu bất kỳ triệu chứng nào xảy ra, bệnh nhân liên hệ với bác sĩ ngay lập tức.

Các thủ thuật xâm lấn hoặc phẫu thuật

Bệnh nhân thông báo cho bác sĩ rằng họ đang dùng EDOXBIN 30 trước khi lên lịch bất kỳ thủ thuật y tế, phẫu thuật y tế hoặc nha khoa nào.

Thuốc và các thảo dược dùng đồng thời

Bệnh nhân thông báo cho bác sĩ và/ hoặc nha sĩ nếu dự định dùng hoặc đang dùng bất kỳ loại thuốc theo toa, thuốc không kê đơn hoặc sản phẩm thảo dược nào.

Mang thai

Bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ nếu có thai hoặc có ý định mang thai trong khi điều trị bằng EDOXBIN.

Bệnh nhân không cho con bú nếu họ đang dùng EDOXBIN.

12. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Một tác nhân đảo ngược cụ thể cho edoxaban không có sẵn. Quá liều EDOXBIN 30 làm tăng nguy cơ chảy máu. Những điều sau đây dự kiến sẽ không đảo ngược tác dụng chống đông máu của edoxaban: protamine sulfate, vitamin K và acid tranexamic.

Chạy thận nhân tạo không đóng góp đáng kể vào độ thanh thải edoxaban.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm thuốc: Chất ức chế yếu tố Xa.

Mã ATC: B01AF03

Cơ chế tác dụng: Edoxaban là chất ức chế chọn lọc FXa. Nó ngăn không cho antithrombin III hoạt động chống huyết khối. Edoxaban ức chế FXa tự do, prothrombinase hoạt động và ức chế kết tập tiểu cầu do thrombin gây ra. Ức chế FXa trong chuỗi đông máu làm giảm quá trình tạo thrombin và giảm hình thành huyết khối.

Do ức chế FXa, edoxaban kéo dài các xét nghiệm thời gian đông máu như thời gian prothrombin (PT) và xét nghiệm thromboplastin một phần hoạt hóa (aPTT). Tuy nhiên, những thay đổi quan sát được về PT, INR và aPTT ở liều điều trị dự kiến là nhỏ, có mức độ dao động cao và không hữu ích trong việc theo dõi tác dụng chống đông máu của edoxaban. Sau khi uống, tác dụng dược lực học cao nhất được quan sát thấy trong vòng 1-2 giờ, tương ứng với nồng độ đỉnh của edoxaban (C).

Điện sinh lý tim

Trong một nghiên cứu về khoảng QT ở nam và nữ khỏe mạnh tuổi từ 19-45, không quan sát thấy kéo dài khoảng QTc khi dùng edoxaban (90 mg và 180 mg).

Ảnh hưởng của PCC đối với dược lực học của EDOXBIN

Không có đánh giá có hệ thống về khả năng đảo ngược chảy máu bằng các sản phẩm phức hợp prothrombin cô đặc 4 yếu tố (4 factor prothrombin complex concentrate – PCC) ở những bệnh nhân đã dùng EDOXBIN.

Tác dụng của PCC (50 IU/kg) đối với dược lực học của edoxaban đã được nghiên cứu ở những đối tượng khỏe mạnh sau khi thực hiện sinh thiết. Sau khi dùng một liều edoxaban duy nhất, tiềm năng thrombin nội sinh (ETP) trở lại mức cơ bản trước khi dùng edoxaban trong 0,5 giờ sau khi bắt đầu truyền 50 IU/kg PCC trong 15 phút, so với hơn 24 giờ với giả dược. Mức ETP trung bình tiếp tục tăng và vượt quá mức ban đầu trước edoxaban, đạt mức cao nhất (~40% so với mức trước edoxaban) vào 22 giờ sau khi bắt đầu dùng liều PCC, đây là lần quan sát cuối cùng về ETP. Sự liên quan lâm sàng của sự gia tăng ETP này vẫn chưa rõ.



Tương tác dược lực học

Aspirin

Dùng đồng thời aspirin (100 mg hoặc 325 mg) và edoxaban làm tăng thời gian chảy máu so với khi dùng riêng từng loại thuốc.

NSAID (Naproxen)

Dùng đồng thời naproxen (500 mg) và edoxaban làm tăng thời gian chảy máu so với khi dùng riêng từng loại thuốc.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, nồng độ đỉnh của edoxaban trong huyết tương đạt được trong vòng 1-2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối là 62%. Thức ăn không ảnh hưởng đến tổng phơi nhiễm toàn thân với edoxaban. EDOXBIN 30 được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn trong các thử nghiệm ENGAGE AF-TIMI 48 và Hokusai VTE.

Sử dụng một viên nén 60 mg đã được nghiền nhỏ, trộn vào nước sôi táo hoặc hòa tan trong nước và cho qua ống thông mũi dạ dày, cho thấy mức độ tiếp xúc tương tự so với sử dụng một viên thuốc nguyên vẹn.

Phân bố

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (V_{dss}) là trung bình 107 (SD = 19,9). Liên kết với protein huyết tương trong ống nghiệm là khoảng 55%. Không có sự tích lũy edoxaban có ý nghĩa lâm sàng (tỷ lệ tích lũy 1,14) khi dùng liều một lần mỗi ngày.

Nồng độ trạng thái ổn định đạt được trong vòng 3 ngày.

Sự chuyển hóa

Dạng edoxaban không đổi là dạng chiếm ưu thế trong huyết tương. Có sự chuyển hóa tối thiểu thông qua quá trình thủy phân (qua trung gian carboxylesterase 1), liên hợp và oxy hóa bởi CYP3A4.

Chất chuyển hóa chiếm ưu thế M-4, được hình thành bằng quá trình thủy phân, có hoạt tính và đặc trưng cho con người và đạt dưới 10% mức độ phơi nhiễm của hợp chất gốc ở những đối tượng khỏe mạnh. Phơi nhiễm với các chất chuyển hóa khác ít hơn 5% so với phơi nhiễm với edoxaban.

Thải trừ

Edoxaban được thải trừ chủ yếu dưới dạng thuốc không đổi trong nước tiểu. Độ thanh thải thận (11 L/giờ) chiếm khoảng 50% tổng độ thanh thải của edoxaban (22 L/giờ). Chuyển hóa và bài tiết qua mật/ruột chiếm phần thanh thải còn lại. Thời gian bán thải cuối cùng của edoxaban sau khi uống là 10 đến 14 giờ.

Đối tượng đặc biệt

Suy gan

Trong một nghiên cứu dược động học, bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (được phân loại là Child-Pugh A hoặc Child-Pugh B) biểu hiện dược động học và dược lực học tương tự như nhóm đối chứng khỏe mạnh. Không có kinh nghiệm lâm sàng với edoxaban ở bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận

Trong một nghiên cứu dược động học, tổng lượng tiếp xúc toàn thân với edoxaban đối với các đối tượng có CrCl > 50 đến < 80 mL/phút, CrCl 30 đến 50 mL/phút, CrCl < 30 mL/phút hoặc đang thăm phân phúc mạc, đã tăng lên 32 %, 74%, 72% và 93% tương ứng so với các đối tượng có CrCl \geq 80 mL/phút.

Chạy thận nhân tạo

Một phiên chạy thận nhân tạo kéo dài 4 giờ làm giảm tổng mức phơi nhiễm edoxaban xuống dưới 7%.

Tuổi

Trong một phân tích dược động học, sau khi tính đến chức năng thận và trọng lượng cơ thể, tuổi tác không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với dược động học của edoxaban.

Cân nặng

Trong một phân tích dược động học, tổng mức phơi nhiễm ở những bệnh nhân có cân nặng trung bình thấp (55 kg) tăng 13% so với những bệnh nhân có cân nặng trung bình cao (84 kg).

Giới tính

Trong một phân tích dược động học, sau khi tính đến trọng lượng cơ thể, giới tính không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với dược động học của edoxaban.

Chủng tộc

Trong một phân tích dược động học, phơi nhiễm edoxaban ở bệnh nhân châu Á và bệnh nhân không phải châu Á là tương tự nhau.

Tương tác thuốc

Các nghiên cứu trong ống nghiệm

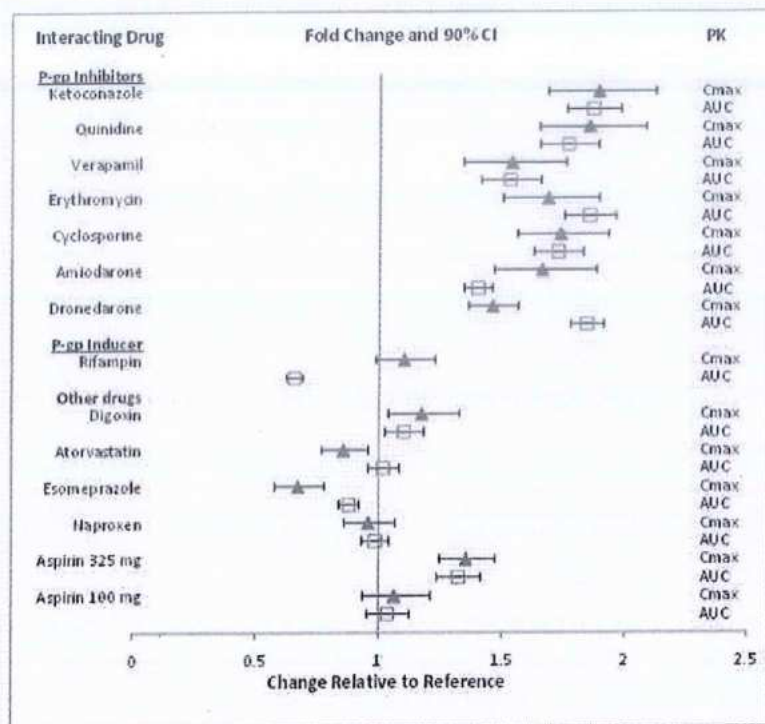
Các nghiên cứu trong ống nghiệm cho thấy edoxaban không ức chế các enzym chính của cytochrom P450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1, hoặc 3A4) và không gây cảm ứng CYP1A2, CYP3A4 hoặc chất vận chuyển P-gp (MDR1). Dữ liệu in vitro cũng chỉ ra rằng edoxaban không ức chế các chất vận chuyển sau ở các nồng độ phù hợp về mặt lâm sàng: P-gp, chất vận chuyển anion hữu cơ OAT1 hoặc OAT3; chất vận chuyển cation hữu cơ OCT1 hoặc OCT2; hoặc polypeptide vận chuyển ion hữu cơ OATP1B1 hoặc OATP1B3. Edoxaban là chất nền của chất vận chuyển P-gp.

Tác động của các loại thuốc khác đối với EDOXBIN 30

Tác động của việc sử dụng đồng thời amiodarone, cyclosporine, dronedarone, erythromycin, ketoconazole, quinidine, verapamil và rifampin đối với phơi nhiễm edoxaban được thể hiện trong

Hình 2

Hình 2: Tóm tắt kết quả nghiên cứu tương tác thuốc



Tác động của Edoxaban đối với các loại thuốc khác

Edoxaban làm tăng C của digoxin dùng đồng thời lên 28%; tuy nhiên, AUC không bị ảnh hưởng. Edoxaban không ảnh hưởng đến C và AUC của quinidin.

Edoxaban làm giảm C là 14% và AUC là 16% của verapamil khi dùng đồng thời.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vi Al – Al/ Alu-PVC × 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 6 vi Al – Al/ Alu-PVC × 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vi Al – Al/ Alu-PVC × 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS

17. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT VÀ CƠ SỞ ĐĂNG KÝ

Tên cơ sở sản xuất: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC ĐỒNG NAI**

Địa chỉ: 221B Phạm Văn Thuận, Phường Tân Tiến, Thành phố Biên Hòa, Tỉnh Đồng Nai, Việt Nam.

Tên cơ sở đăng ký : **CÔNG TY TNHH THƯƠNG MẠI DƯỢC PHẨM MINH TÍN**

Địa chỉ: 925 Lũy Bán Bích, Phường Tân Thành, Quận Tân Phú, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.