



## Hướng dẫn sử dụng

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

**VIÊN NANG CỨNG VESEPAN® 150**

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc trước khi dùng*

### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC.

*Hoạt chất:* Dabigatran etexilate (dưới dạng mesylate) ..... 150mg

*Tạ dược:* Lactose monohydrate, Cellulose vi tinh thể 101, Povidon K30, Natri starch glycolat, Magnesi stearate .....vừa đủ.

### 2. DẠNG BÀO CHẾ.

Viên nang cứng.

*Mô tả:* Viên nang cứng, nắp màu xanh, thân màu trắng.

### 3. CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân người lớn bị rung nhĩ không do van tim (NVAF), với một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ, chẳng hạn như đột quỵ trước đó hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA); tuổi  $\geq 75$  tuổi; suy tim (NYHA Class  $\geq$  II); đái tháo đường; tăng huyết áp.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát ở người lớn.

### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

#### Cách dùng:

Nên uống viên nang cứng với nước, có thể cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Không mở viên nang.

#### Người lớn:

*Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân người lớn bị rung nhĩ không do van tim (viết tắt là SPAF); Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE), phòng ngừa tái phát:*

- Thời gian sử dụng:
  - Với SPAF: nên được điều trị tiếp tục lâu dài.
  - Với DVT/ PE: Thời gian điều trị nên được cá nhân hóa sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích điều trị so với nguy cơ chảy máu. Thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) nên dựa trên các yếu tố nguy cơ thoáng qua (ví dụ như phẫu thuật gần đây, chấn thương, bất động). Nếu thời gian điều trị dài hơn, phải dựa trên các yếu tố nguy cơ vĩnh viễn hoặc DVT hoặc PE vô căn.

- Bảng A. Chế độ liều khuyến cáo như sau:

	Khuyến nghị liều lượng
Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân người lớn bị NVAf với một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (SPAF)	300 mg Dabigatran etexilate uống mỗi ngày tương đương một viên nang 150 mg hai lần mỗi ngày.
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE), và phòng ngừa DVT tái phát và PE ở người lớn (DVT / PE)	300 mg Dabigatran etexilate uống mỗi ngày tương đương một viên nang 150 mg hai lần mỗi ngày sau khi điều trị bằng thuốc chống đông máu đường tiêm trong ít nhất 5 ngày.
<b><u>Khuyến nghị giảm liều</u></b>	
Bệnh nhân $\geq 80$ tuổi	Liều hàng ngày 220 mg Dabigatran etexilate uống mỗi ngày tương đương một viên nang 110 mg hai lần mỗi ngày.
Bệnh nhân dùng đồng thời verapamil	
<b><u>Giảm liều để xem xét</u></b>	
Bệnh nhân từ 75-80 tuổi	Liều Dabigatran etexilate hàng ngày 300 mg hoặc 220 mg nên được lựa chọn dựa trên đánh giá cá nhân về nguy cơ huyết khối tắc mạch và nguy cơ chảy máu.
Bệnh nhân suy thận trung bình (CrCL 30-50 mL / phút)	
Bệnh nhân bị viêm dạ dày, thực quản hoặc trào ngược dạ dày thực quản	
Những bệnh nhân khác có nguy cơ chảy máu cao hơn	

Trong trường hợp không dung nạp được Veseapan, bệnh nhân nên được hướng dẫn tham khảo ý kiến bác sĩ điều trị ngay lập tức để được chuyển sang các lựa chọn điều trị thay thế có thể chấp nhận được để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống liên quan đến rung nhĩ hoặc DVT / PE.

❖ **Đối tượng đặc biệt:**

**Trẻ em:**

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

**Suy thận:**

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

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

Về liều dùng, xem bảng A. Chế độ liều.

#### ***Người cao tuổi:***

Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng thuốc cho bệnh nhân cao tuổi (>75 tuổi) vẫn còn hạn chế. Nên thận trọng khi điều trị cho đối tượng bệnh nhân này. Liều khuyến cáo, xem bảng A. Chế độ liều.

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.

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 VESEPAN để tránh điều trị cho những bệnh nhân suy thận nặng (tức là CrCL < 30 mL/phút). Chức năng thận cũng nên được đánh giá trong một số tình huống lâm sàng khi có nghi ngờ chức năng thận suy giảm hoặc xấu đi (ví dụ giảm thể tích tuần hoàn, mất nước và dùng đồng thời với một số thuốc, v.v.).

#### ***Cân nặng:***

Không cần thiết phải chỉnh liều, nhưng cần giám sát kỹ dấu hiệu lâm sàng ở những bệnh nhân có cân nặng dưới 50 kg.

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

Những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu tăng cao nên được theo dõi chặt chẽ về mặt lâm sàng (tìm dấu hiệu chảy máu hoặc thiếu máu). Việc điều chỉnh liều nên được quyết định theo quyết định của bác sĩ, sau khi đánh giá lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn đối với từng bệnh nhân (xem Bảng A. Chế độ liều khuyến cáo ở trên). Xét nghiệm đông máu có thể giúp xác định bệnh nhân có nguy cơ chảy máu tăng do tiếp xúc quá nhiều với dabigatran. Khi xác định phơi nhiễm dabigatran quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao, khuyến cáo giảm liều còn 220 mg tức uống một viên nang 110 mg x 2 lần / ngày. Khi xuất hiện chảy máu liên quan đến lâm sàng, nên ngừng điều trị.

Đối với các đối tượng bị viêm dạ dày, thực quản hoặc trào ngược dạ dày thực quản, có thể cân nhắc giảm liều do nguy cơ chảy máu dạ dày - ruột tăng cao (xem bảng A. Chế độ liều khuyến cáo ở trên).

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

Nên giảm liều VESEPAN còn 150 mg dùng một lần một ngày tức 2 viên nang 75 mg ở những bệnh nhân dùng đồng thời VESEPAN và amiodarone, quinidine hoặc verapamil (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

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

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

JSC-0:  
ÔNG  
3 PH  
DUC  
AI N  
HỒ H

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

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

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

**Chuyển nhịp:**

*Đối với 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 (SPAF):*

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

**Quên liều:**

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

Liều bị quên của VESEPAN có thể được dùng nếu thời gian 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.

**Ngừng sử dụng Veseban:**

Không nên ngừng điều trị Veseban mà không có lời khuyên y tế. Bệnh nhân nên liên hệ với bác sĩ điều trị nếu họ xuất hiện các triệu chứng tiêu hóa như khó tiêu.

**5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với dabigatran hoặc dabigatran etexilate hoặc một trong các tá dược của thuốc
- Suy thận nặng ( $CrCL < 30$  mL/phút), Suy gan hoặc bệnh gan có thể ảnh hưởng đến sự sống còn.
- Các biểu hiện chảy máu, bệnh nhân có cơ địa chảy máu, hoặc bệnh nhân giảm đông máu do dùng thuốc hay tự phát.
- Các tổn thương ở cơ quan có nguy cơ chảy máu cao trên lâm sàng, bao gồm đột quỵ xuất huyết trong vòng 6 tháng.
- Điều trị đồng thời với các chất ức chế P-gp mạnh sau: ketoconazole toàn thân, cyclosporine, itraconazole, dronedarone và kết hợp liều cố định glecaprevir/pibrentasvir (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).
- Bệnh nhân đặt van tim nhân tạo cơ học.
- Điều trị đồng thời với các thuốc chống đông khác như heparin (UFH), các heparin trọng lượng phân tử thấp (như enoxaparin, dalteparin), các dẫn xuất heparin (như fondaparinux), thuốc chống đông đường uống (như warfarin, rivaroxaban, apixaban)

159  
TY  
AN  
C  
AI  
C

ngoại trừ trong những trường hợp chuyển sang hoặc chuyển từ VESEPAN hoặc khi UFH được dùng ở những liều cần thiết để duy trì thông thương catheter động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm.

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC.

### *Nguy cơ xuất huyết:*

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

Điều trị với VESEPAN không yêu cầu theo dõi chống đông máu. Xét nghiệm INR không đáng tin cậy ở những bệnh nhân đang điều trị với VESEPAN 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.

Tình trạng chống đông liên quan đến 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 VESEPAN.

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

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

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

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

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

Sử dụng đồng thời với dronedarone làm tăng hấp thu dabigatran và không được khuyến cáo.

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

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

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

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

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

Sử dụng đồng thời với các thuốc chống kết tập tiểu cầu (bao gồm aspirin và clopidogrel) và các thuốc NSAID làm tăng nguy cơ chảy máu. Đặc biệt, khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc ức chế mạnh P-gp ở bệnh nhân > 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 VESEPAN với thuốc gây cảm ứng mạnh P-gp như rifampicin làm giảm nồng độ dabigatran trong huyết tương. Các thuốc gây cảm ứng P-gp khác như St. John's Wort hoặc carbamazepine cũng có thể làm giảm nồng độ dabigatran trong huyết tương, và nên thận trọng khi sử dụng phối hợp (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

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

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

***Giai đoạn trước khi phẫu thuật:***

Do nguy cơ tăng chảy máu, nên tạm ngừng VESEPAN trước khi tiến hành các thủ thuật xâm lấn hoặc tiến hành phẫu thuật. Nếu có thể, nên ngừng sử dụng VESEPAN ít nhất 24 giờ trước thủ thuật xâm lấn có phẫu thuật hoặc phẫu thuật. Ở những bệnh nhân có nhiều nguy cơ xuất huyết hơn hoặc trong đại phẫu khi cần đến quá trình đông máu tốt, nên ngừng sử dụng VESEPAN 2 - 4 ngày trước khi phẫu thuật. Thanh thải của

dabigatran ở những bệnh nhân suy thận có thể dài hơn. Điều này cần được xem xét trước bất kỳ thủ thuật nào (xem Bảng 1 và DƯỢC ĐỘNG HỌC).

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

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

\* để biết thêm chi tiết xem bảng phần DƯỢC ĐỘNG HỌC.

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

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

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

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

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

#### ***Giai đoạn sau thủ thuật:***

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

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

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

### **Tá dược:**

Do trong thành phần có chứa lactose, không nên sử dụng cho bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose.

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

### ***Thai kỳ***

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

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

### ***Cho con bú***

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

### ***Khả năng sinh sản***

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

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

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

## **9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

Sử dụng đồng thời VESEPAN với các thuốc tác động lên sự cầm máu hoặc đông máu, bao gồm các chất đối kháng Vitamin K có thể làm tăng đáng kể nguy cơ chảy máu. (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)

Dabigatran etexilate và dabigatran không bị chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome P450 và không có tác động trên hệ enzyme cytochrome P450 của người *in vitro*. Do đó các tương tác thuốc — thuốc liên quan khó có khả năng xảy ra với dabigatran etexilate hoặc dabigatran.

### ***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 clarithromycin) có thể làm tăng nồng độ dabigatran trong huyết tương.

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

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

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 VESEPAN (150 mg) cùng với verapamil đường uống, C<sub>max</sub> 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. 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.

*Clarithromycin:*

Nồng độ dabigatran ở người tình nguyện khỏe mạnh tăng lên khoảng 19% khi có clarithromycin mà không có bất cứ vấn đề lo ngại về tính an toàn nào trên lâm sàng.

*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).

*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.

*Ticagrelor:*

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

*Các thuốc là cơ chất của P-glycoprotein:*

Digoxin: Trong một nghiên cứu được tiến hành trên 24 người khỏe mạnh, khi sử dụng VESEPAN 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.

*Thuốc gây cảm ứng P-glycoprotein:*

Sau 7 ngày điều trị với 600 mg rifampicin ngày 1 lần, cả AUC<sub>0-∞</sub> và C<sub>max</sub> 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 VÀ THẬN TRỌNG).

## 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

### **Chảy máu**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Tác dụng phụ:**

Các phản ứng không mong muốn được phân loại theo hệ cơ quan (system organ class, SOC) và MedDRA được báo cáo từ bất kỳ nhóm điều trị cho mỗi nhóm bệnh nhân của tất cả các nghiên cứu có nhóm chứng được liệt kê dưới đây. 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.

0592  
TY  
AN  
C  
IAM  
Đ CH

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 tương tự 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.

*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 thuyên tắc mạch và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ:*

Rối loạn hệ máu và bạch huyết

Thiếu máu, giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch

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

Rối loạn hệ thần kinh

Xuất huyết nội sọ

Rối loạn mạch

Máu tụ, chảy máu

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Chảy máu mũi, ho ra máu

Rối loạn dạ dày ruột

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

Rối loạn gan mật

Bất thường chức năng gan

Rối loạn da và mô dưới da

Xuất huyết da

Rối loạn xương, cơ xương khớp và mô liên kết

Tụ máu khớp

Rối loạn thận và tiết niệu

Xuất huyết niệu sinh dục.

Rối loạn toàn thân và tại vị trí sử dụng

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

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

Chảy máu do chấn thương, chảy máu tại vết rạch

*Các tác dụng phụ cụ thể được xác định theo mỗi chỉ định*

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

Rối loạn mạch máu

Chảy máu tại vết thương

Rối loạn toàn thân và tại vị trí sử dụng

Tiết dịch có máu

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

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

Các thủ thuật nội khoa và ngoại khoa

Dẫn lưu vết thương, dẫn lưu hậu phẫu

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

Không có

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

## **11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

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

Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, xét nghiệm đông máu có thể giúp xác định nguy cơ chảy máu (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và DƯỢC LỰC HỌC). Kiểm tra định lượng hiệu chuẩn (dT) hoặc phương pháp đo dTT lặp lại cho phép dự đoán thời gian khi nào sẽ đạt đến các nồng độ dabigatran (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG VÀ DƯỢC LỰC HỌC), cũng như trong trường hợp dùng các biện pháp bổ sung ví dụ như lọc máu đã được bắt đầu.

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

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

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

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC.

Mã ATC: B01AE07

Nhóm dược lý: thuốc ức chế thrombin trực tiếp dùng đường uống

Dabigatran etexilate là một tiền chất có phân tử lượng nhỏ và không có tác dụng dược lý. Sau khi uống, dabigatran etexilate được hấp thu nhanh chóng và chuyển hóa thành dabigatran nhờ sự thủy phân được xúc tác bởi esterase trong huyết tương và gan. Dabigatran là một chất ức chế thrombin trực tiếp, có hồi phục, mạnh và có tính cạnh tranh và là chất có hoạt tính chính trong huyết tương.

Do thrombin (serine protease) giúp chuyển đổi fibrinogen thành fibrin trong quá trình đông máu, dùng thuốc ức chế thrombin sẽ ngăn chặn sự hình thành cục máu đông. Dabigatran cũng ức chế thrombin tự do, thrombin liên kết với fibrin và sự kết tập tiểu cầu do thrombin.

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

Có một mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ dabigatran trong huyết tương và mức độ hiệu quả chống đông. Dabigatran kéo dài thời gian aPTT (thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa), ECT và TT.

## 13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

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



*Bảng 10: Thời gian bán thải của dabigatran ở người tình nguyện khỏe mạnh và ở người có chức năng thận suy giảm*

Độ lọc cầu thận (CrCl) (mL/phút)	Thời gian bán thải trung bình (giờ)
>80	13,4 (11,0 – 21,6)
>50 - ≤ 80	15,3 (11,7 – 34,1)
>30 - ≤ 50	18,4 (13,3 – 23,0)
≤ 30	27,2 (21,6 – 35,0)

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

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

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

Một nghiên cứu đánh giá sự hấp thu của dabigatran etexilate sau phẫu thuật 1-3 giờ cho thấy quá trình hấp thu bị chậm hơn so với người tình nguyện khỏe mạnh, thể hiện bằng đường cong nồng độ - thời gian bằng phẳng, không có nồng độ đỉnh tăng cao. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống thuốc 6 giờ, hay khoảng 7 - 9 giờ sau phẫu thuật (nghiên cứu BISTRO Ib). Tuy nhiên cũng cần lưu ý là do ảnh hưởng của những yếu tố khác như gây mê, liệt dạ dày ruột và tác động phẫu thuật, sẽ có một tỉ lệ bệnh nhân chậm hấp thu thuốc bất kể dạng bào chế đường uống. Mặc dù nghiên cứu này không dự đoán được liệu sự giảm hấp thu có tiếp tục xảy ra với các liều tiếp theo không, một nghiên cứu khác đã cho thấy sự chậm và khó hấp thu thuốc thường chỉ xảy ra trong ngày tiến hành phẫu thuật. Trong các ngày tiếp theo, dabigatran được hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng 2 giờ sau khi uống.

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

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

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

#### **14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 01 vi / 03 vi / 06 vi x 10 viên nang kèm tờ hướng dẫn sử dụng trong hộp trung gian.

#### **15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC.**

**Bảo quản:** Để ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn cơ sở.

#### **16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT.**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC ENLIE.**

Đường NA6, khu công nghiệp Mỹ Phước 2, phường Mỹ Phước, thị xã Bến Cát, tỉnh Bình Dương.

