

Từ hướng dẫn sử dụng thuốc
Rx Thuốc kê đơn

Xeraban

Viên nén bao phim

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

XERABAN 2,5

- Thành phần dược chất: Apixaban 2,5 mg.
- Thành phần tá dược: Lactose khan, cellulose vi tinh thể, natri lauryl sulfat, natri croscarmellose, magnesi stearat, HPMC 615, HPMC 606, lactose monohydrat, PEG 6000, talc, titan dioxyd, oxyd sắt vàng.

XERABAN 5

- Thành phần dược chất: Apixaban 5 mg.
- Thành phần tá dược: Lactose khan, cellulose vi tinh thể, natri lauryl sulfat, natri croscarmellose, magnesi stearat, HPMC 615, HPMC 606, lactose monohydrat, PEG 6000, talc, titan dioxyd, oxyd sắt đỏ.

DẠNG BAO CHẾ

- Viên nén bao phim

- Viên nén bao phim

XERABAN 2,5: Viên nén tròn, bao phim màu vàng, hai mặt lõm, cạnh và thành viên lãnh lặn.

XERABAN 5: Viên nén hình oval, bao phim màu hồng, hai mặt lõm, cạnh và thành viên lãnh lặn.

CHỈ ĐỊNH

- Phòng ngừa biến cố huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân trưởng thành đã trải qua phẫu thuật tự chọn thay khớp háng hoặc khớp gối.
- Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) với một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ như tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA); ≥ 75 tuổi; tăng huyết áp; đái tháo đường; suy tim có triệu chứng ($\geq$ độ II theo thang phân loại NYHA).
- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE); phòng ngừa tái phát DVT và PE ở người trưởng thành.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Ngăn ngừa VTE (VTEp): phẫu thuật tự chọn thay khớp háng hoặc khớp gối

- Liều khuyến cáo của apixaban là 2,5 mg x 2 lần/ngày. Liều đầu tiên nên dùng trong 12 – 24 giờ sau phẫu thuật.
- Bác sĩ có thể xem xét các lợi ích tiềm năng của việc chống đông máu sớm trong điều trị dự phòng VTE cũng như nguy cơ chảy máu sau phẫu thuật khi quyết định thời gian dùng thuốc trong giai đoạn này.

Những bệnh nhân trải qua phẫu thuật thay khớp háng

- Thời gian điều trị khuyến cáo là 32 – 38 ngày.

Những bệnh nhân trải qua phẫu thuật thay khớp gối

- Thời gian điều trị khuyến cáo là 10 – 14 ngày.

Ngăn ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF)

- Liều khuyến cáo của apixaban là 5 mg uống 2 lần/ngày.

Giảm liều

- Liều khuyến cáo của apixaban là 2,5 mg x 2 lần/ngày ở bệnh nhân bị NVAF có ít nhất hai trong các yếu tố sau: ≥ 80 tuổi, cân nặng ≤ 60 kg hoặc nồng độ creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromol/L).
- Liều pháp nên được tiếp tục trong thời gian dài.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE); phòng ngừa tái phát DVT và PE

- Liều khuyến cáo của apixaban trong điều trị DVT cấp tính và PE là 10 mg x 2 lần/ngày (liều tối đa hằng ngày là 20 mg) trong 7 ngày đầu và 5 mg x 2 lần/ngày (liều tối đa hằng ngày là 10 mg) trong những ngày tiếp theo. Theo các hướng dẫn y tế cơ bản, điều trị ngắn hạn (ít nhất 3 tháng) nên dựa trên các yếu tố nguy cơ thoáng qua (như phẫu thuật gần đây, chấn thương, bất động).

- Liều khuyến cáo của apixaban trong phòng ngừa tái phát DVT và PE là 2,5 mg x 2 lần/ngày (liều tối đa hằng ngày là 5 mg). Khi chỉ định phòng ngừa tái phát DVT và PE, chỉ nên bắt đầu với liều 2,5 mg x 2 lần/ngày sau khi đã hoàn thành 6 tháng điều trị với apixaban liều 5 mg x 2 lần/ngày hoặc với các thuốc chống đông máu khác.

- Thời gian điều trị tổng thể nên dựa trên các dữ liệu sau khi đã xem xét cẩn thận lợi ích của việc điều trị và nguy cơ xuất huyết.

Chuyển đổi điều trị

- Việc chuyển đổi điều trị từ thuốc chống đông máu dạng tiêm sang XERABAN và ngược lại có thể được thực hiện ở liều dự kiến tiếp theo. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc này với nhau.

Chuyển đổi từ liệu pháp kháng vitamin K (VKA) sang XERABAN

- Khi chuyển đổi từ liệu pháp kháng vitamin K (VKA) sang XERABAN nên bệnh nhân, nên ngừng điều trị với warfarin và các thuốc VKA khác đồng thời chỉ nên bắt đầu điều trị với XERABAN khi chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) ≤ 2 .

Chuyển đổi từ XERABAN sang liệu pháp kháng vitamin K (VKA)

- Khi chuyển đổi từ XERABAN sang liệu pháp kháng vitamin K (VKA), nên tiếp tục dùng XERABAN ít nhất 2 ngày sau khi bắt đầu liệu pháp VKA. Sau 2 ngày sử dụng đồng thời XERABAN với liệu pháp VKA, nên xét nghiệm chỉ số INR trước khi tiếp tục với liều dự kiến XERABAN tiếp theo. Nên tiếp tục kết hợp XERABAN với liệu pháp VKA cho đến khi chỉ số INR ≥ 2 .

Suy thận

- Ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc vừa, nên áp dụng theo những khuyến cáo dưới đây:
- Không cần điều chỉnh liều trong phòng ngừa VTE ở phẫu thuật tự chọn thay khớp gối hoặc háng (VTEp), điều trị DVT, điều trị PE, phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTEr).

- Trong trường hợp phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân bị NVAF với nồng độ creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromol/L) kết hợp với tuổi ≥ 80 hoặc cân nặng ≤ 60 kg, cần giảm liều theo những hướng dẫn đã mô tả ở trên. Trong trường hợp không có các điều kiện giảm liều (tuổi, cân nặng), không cần thiết phải điều chỉnh liều.

- Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin nằm trong khoảng 15 – 29 mL/phút), nên áp dụng các khuyến cáo dưới đây:

- Cần thận trọng khi sử dụng apixaban trong phòng ngừa VTE ở phẫu thuật tự chọn thay khớp gối hoặc háng (VTEp), điều trị DVT, điều trị PE, phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTEr).

- Nên sử dụng liều thấp hơn 2,5 mg x 2 lần/ngày trong điều trị đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân bị NVAF.

- Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 15 mL/phút, hoặc ở bệnh nhân trải qua lọc máu, không khuyến cáo sử dụng apixaban do không có kinh nghiệm lâm sàng.

Suy gan

- Chống chỉ định XERABAN ở bệnh nhân có bệnh gan kết hợp với rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết trên lâm sàng.

- Không khuyến cáo sử dụng XERABAN ở bệnh nhân suy gan nặng.

- Nên thận trọng khi sử dụng XERABAN ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (phân loại Child Pugh A hoặc B). Không dùng cho điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa.

- Bệnh nhân có men gan alanin aminotransferase (ALT) aspartat aminotransferase (AST) > 2 lần giới hạn trên bình thường (ULN) hoặc bilirubin toàn phần $\geq 1,5$ lần ULN được loại bỏ khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Vì vậy, nên thận trọng khi sử dụng XERABAN ở nhóm dân số này. Trước khi bắt đầu điều trị với XERABAN, nên thực hiện xét nghiệm chức năng gan.

Cân nặng

- VTEp và VTEr – Không cần điều chỉnh liều.

- NVAF – Không cần điều chỉnh liều nếu không có các điều kiện giảm liều.

Giới tính

- Không cần điều chỉnh liều.

Người cao tuổi

- VTEp và VTEr – Không cần điều chỉnh liều.

- NVAF – Không cần điều chỉnh liều nếu không có các điều kiện giảm liều.

Bệnh nhân trải qua sốc điện chuyển nhịp tim

- Apixaban có thể được bắt đầu hoặc tiếp tục với thuốc chống đông máu trước hoặc sau khi sốc điện chuyển nhịp tim. Ở những bệnh nhân chưa được điều trị với thuốc chống đông máu trước khi sốc điện chuyển nhịp tim, nên bắt đầu với liều 2,5 mg x 2 lần/ngày (2,5 mg x 2 lần/ngày ở những bệnh nhân cần giảm liều) trước khi thực hiện sốc điện chuyển nhịp tim.

- Nếu việc sốc điện chuyển nhịp tim được yêu cầu trước khi dùng 5 liều apixaban, nên sử dụng một liều nạp 10 mg, tiếp sau đó là 5 mg x 2 lần/ngày. Ở những bệnh nhân cần giảm liều, phác đồ liều nên giảm xuống mức 5 mg ở liều nạp, tiếp sau đó là 2,5 mg x 2 lần/ngày. Liều nạp nên được sử dụng ít nhất 2 giờ trước khi sốc điện chuyển nhịp tim.

- Cần phải xác nhận rằng bệnh nhân vẫn đang sử dụng apixaban theo kế hoạch trước khi thực hiện sốc điện chuyển nhịp tim. Các quyết định về việc bắt đầu và khoảng thời gian điều trị nên xem xét theo các khuyến nghị hướng dẫn về điều trị chống đông máu ở những bệnh nhân trải qua sốc điện chuyển nhịp tim.

Trẻ em

- Tính an toàn và hiệu quả của XERABAN ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu đủ sẵn.

Cách dùng

- Dùng đường uống.

- Nên uống XERABAN cùng với nước, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

- Ở những bệnh nhân không thể uống toàn bộ viên thuốc, có thể nghiền XERABAN và phân tán vào nước hoặc dung dịch 5% dextrose trong nước (DSW) hoặc nước tiểu trộn với táo xay nhuyễn và uống ngay lập tức. Ngoài ra, có thể nghiền XERABAN và phân tán trong 60 mL nước hoặc DSW, sau đó truyền ngay lập tức qua ống thông mũi dạ dày.

- XERABAN đã nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận, DSW, nước táo và táo xay nhuyễn đến 4 giờ.

- Nếu bỏ lỡ một liều, bệnh nhân nên dùng XERABAN ngay lập tức và sau đó dùng 2 lần/ngày như trước.

- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi dùng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Đang xuất huyết đáng kể trên lâm sàng.

- Bệnh gan kết hợp với rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết trên lâm sàng.

- Thương tổn hoặc tình trạng được xem là yếu tố nguy cơ đáng kể cho xuất huyết nghiêm trọng. Điều này bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, sự hiện diện của khối u ác tính có nguy cơ xuất huyết cao, chấn thương não hoặc cột sống gần đây, phẫu thuật não, cột sống hoặc chấn thương 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, bất thường mạch máu nội sọ hoặc tủy sống.

- Điều trị đồng thời với các tác nhân chống đông máu khác (như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v.) dẫn xuất heparin (fondaparinux, v.v.), thuốc chống đông máu đường uống (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, v.v.) ngoại trừ trong các trường hợp cụ thể chuyển đổi liệu pháp chống đông máu, hoặc khi dùng UFH với liều cần thiết để duy trì ống thông động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm mở).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Nguy cơ xuất huyết

- Như các thuốc chống đông, máu khác, bệnh nhân sử dụng XERABAN nên được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu của xuất huyết. Nên thận trọng khi sử dụng XERABAN trong các điều kiện gia tăng nguy cơ xuất huyết. Nếu xuất huyết nghiêm trọng xảy ra, nên ngừng sử dụng XERABAN.

- Mặc dù không yêu cầu theo dõi sự phơi nhiễm định kỳ khi sử dụng apixaban, xét nghiệm định lượng yếu tố Xa có thể hữu ích trong các tình huống đặc biệt như quá liều hoặc phẫu thuật khẩn cấp khi thông tin về sự phơi nhiễm có thể giúp đưa ra các quyết định lâm sàng.

- Tương tác với các thuốc khác ảnh hưởng đến việc cầm máu

- Nguy cơ nguy cơ xuất huyết gia tăng, chống chỉ định việc sử dụng apixaban chung với các thuốc chống đông máu khác.

- Việc sử dụng đồng thời XERABAN và các tác nhân chống kết tập tiểu cầu có thể làm gia tăng nguy cơ xuất huyết.

- Nên theo dõi cẩn thận khi bệnh nhân sử dụng đồng thời apixaban với các chất ức chế tái thu hồi serotonin (SSRIs) hoặc các chất ức chế tái thu hồi serotonin và norepinephrine (SNRIs), hoặc các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs), bao gồm cả acid acetylsalicylic (ASA).

- Không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác với apixaban sau khi phẫu thuật.

- Ở những bệnh nhân bị rung nhĩ đáp ứng các điều kiện cho phép sử dụng liệu pháp kháng tiểu cầu đơn hoặc kép, nên có sự đánh giá cẩn thận về lợi ích tiềm năng và các nguy cơ tiềm ẩn trước khi kết hợp liệu pháp này với apixaban.

- Trong một nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân bị rung nhĩ, việc sử dụng đồng thời với ASA làm gia tăng nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng trên apixaban từ 1,8%/năm lên 3,4%/năm và gia tăng nguy cơ xuất huyết trên warfarin từ 2,7%/năm lên 4,6%/năm. Trong nghiên cứu lâm sàng này, việc sử dụng đồng thời liệu pháp kháng tiểu cầu kép được giới hạn ở mức 2,1%.

- Trong một thử nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp có nguy cơ cao, được đặc trưng bởi nhiều bệnh lý kèm theo và không đo tim, bệnh nhân sử dụng ASA hoặc liều thấp kết hợp giữa ASA với clopidogrel làm gia tăng đáng kể nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng trên apixaban (5,13%/năm) so với giả được (2,04%/năm) theo báo cáo của Hiệp hội huyết khối và cầm máu quốc tế (ISTH).

Sử dụng các tác nhân làm tan huyết khối trong điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính

- Có rất ít kinh nghiệm trong việc sử dụng các tác nhân làm tan huyết khối để điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính ở những bệnh nhân đã sử dụng apixaban.

Bệnh nhân sử dụng van tim nhân tạo

- Tính an toàn và hiệu quả của apixaban chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân sử dụng van tim nhân tạo, có hoặc không bị rung nhĩ. Vì vậy không khuyến cáo sử dụng XERABAN trong những trường hợp này.

Bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid

- Các thuốc chống đông máu dùng đường uống tác động trực tiếp (DOACs) bao gồm cả apixaban không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có tiền sử huyết khối đã được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid. Đặc biệt ở những bệnh nhân dương tính với bộ ba xét nghiệm (kháng thể chống đông lupus, anticardiolipin và anti-beta-2-glycoprotein I), việc điều trị với DOACs có thể liên quan đến sự gia tăng tỷ lệ các biến cố huyết khối tái phát so với liệu pháp kháng vitamin K.

Phẫu thuật và các thủ thuật xâm lấn

- Nên ngưng XERABAN ít nhất 48 giờ trước khi thực hiện các phẫu thuật tự chọn hoặc các thủ thuật xâm lấn với nguy cơ xuất huyết trung bình hoặc cao. Điều này bao gồm cả những can thiệp mà xác suất xuất huyết trên lâm sàng không thể loại trừ hoặc nguy cơ xuất huyết không được chấp nhận.

- Nên ngưng XERABAN ít nhất 24 giờ trước khi thực hiện các phẫu thuật tự chọn hoặc các thủ thuật can thiệp với nguy cơ xuất huyết thấp. Điều này bao gồm cả những can thiệp mà bất kỳ tình huống xuất huyết nào xảy ra được dự kiến là tối thiểu, vị trí phẫu thuật không quan trọng và dễ dàng được kiểm soát.

- Nếu phẫu thuật và thủ thuật xâm lấn cần thiết về thể lý hoặc cần tiến hành và chủ ý đến việc gia tăng nguy cơ xuất huyết. Nguy cơ xuất huyết nên được cân nhắc cùng với sự khẩn cấp của can thiệp.

- Nếu sử dụng lại XERABAN sau thủ thuật xâm lấn và phẫu thuật can thiệp càng sớm càng tốt nếu tình trạng lâm sàng cho phép và sự cầm máu đầy đủ đã được thực hiện.

Tạm ngưng sử dụng

- Việc ngưng sử dụng thuốc chống đông máu, bao gồm cả XERABAN trong xuất huyết tiến triển, phẫu thuật tự chọn hoặc thủ thuật xâm lấn sẽ khiến bệnh nhân gia tăng nguy cơ huyết khối. Cần tránh những khoảng trống trong trị liệu và nếu phải tạm ngưng XERABAN vì bất kỳ lý do gì, nên bắt đầu điều trị lại càng sớm càng tốt.

Chọc dò hoặc gây tê ngoài màng cứng/tủy sống

- Khi sử dụng gây tê trực tủy sống (gây tê tủy sống/ngoại màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống/ngoại màng cứng, bệnh nhân đã được điều trị với các thuốc chống huyết khối để phòng ngừa biến chứng huyết khối có nguy cơ phát triển khối máu tụ ngoài màng cứng hoặc tủy sống có thể dẫn đến liệt trong thời gian dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ các biến cố này có thể tăng lên do đột ngột thông ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc do sử dụng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến cầm máu. Ông thông trong hoặc ngoài màng cứng phải được loại bỏ ít nhất 5 giờ trước khi sử dụng liều đầu tiên XERABAN. Nguy cơ có thể tăng lên do chấn thương hoặc do sự lặp lại của việc chọc dò màng cứng/tủy sống. Bệnh nhân nên được theo dõi thường xuyên các dấu hiệu và triệu chứng của tổn thương thần kinh (như tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng bàng quang hoặc đường ruột). Nếu tổn thương thần kinh được ghi nhận, cần chẩn đoán và điều trị ngay lập tức. Trước khi can thiệp thần kinh, bác sĩ nên xem xét các lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở những bệnh nhân đã sử dụng thuốc chống đông huyết khối để phòng ngừa biến chứng huyết khối.

- Không có kinh nghiệm lâm sàng trong việc sử dụng apixaban cùng với ống thông trong hoặc ngoài màng cứng. Trong trường hợp cần thiết, dựa trên các dữ liệu được công bố của apixaban, nên có một khoảng thời gian từ 20 – 30 giờ (2 lần thời gian bán hủy) giữa liều cuối cùng của apixaban và thủ thuật rút ống thông và ít nhất một liều apixaban nên được bỏ qua trước khi rút ống thông. Liều tiếp theo của apixaban có thể được sử dụng ít nhất 5 giờ sau khi rút ống thông. Như những thuốc chống đông máu thế hệ mới khác, kinh nghiệm với việc gây tê trực thần kinh còn hạn chế, nên cực kỳ thận trọng khi sử dụng apixaban cùng với gây tê trực thần kinh.

Việc nhân chuyển đổi phải không ổn định huyết động học hoặc bệnh nhân cần điều trị tiểu huyết khối hoặc cắt bỏ cục máu đông ở phổi

- Không khuyến cáo sử dụng XERABAN như một biện pháp thay thế heparin không phân đoạn ở những bệnh nhân bị thuyên tắc phổi với huyết động học không ổn định, hoặc bệnh nhân có thể được điều trị tiểu huyết khối hoặc cắt bỏ cục máu đông ở phổi do tính an toàn và hiệu quả của apixaban chưa được thiết lập trong những trường hợp này.

Bệnh nhân ung thư tiến triển

- Tính an toàn và hiệu quả của apixaban trong điều trị DVT, điều trị PE, phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTE) ở bệnh nhân ung thư tiến triển chưa được thiết lập.

Bệnh nhân suy thận

- Dữ liệu hạn chế trên lâm sàng đã chỉ ra nồng độ apixaban trong huyết tương gia tăng khi bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin trong khoảng 15 – 29 mL/phút), điều này có thể dẫn đến gia tăng nguy cơ xuất huyết. Trong phòng ngừa VTE trong phẫu thuật tự chọn thay khớp gối hoặc háng (VTEp), điều trị DVT, điều trị PE, phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTEr), nên thận trọng khi sử dụng apixaban ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin trong khoảng 15 – 29 mL/phút).

- Trong phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân bị NVAF, nên sử dụng liều thấp hơn ở mức 2,5 mg x 2 lần/ngày ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin trong khoảng 15 – 29 mL/phút) và những bệnh nhân có nồng độ creatinin trong huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromol/L) kết hợp với ≥ 80 tuổi hoặc cân nặng ≤ 60 kg.

- Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin $\leq 1,5$ mL/phút hoặc những bệnh nhân trải qua lọc máu, không khuyến cáo sử dụng apixaban do không có kinh nghiệm lâm sàng.

Bệnh nhân cao tuổi

- Tuổi cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

- Ngoài ra, nên thận trọng khi kết hợp XERABAN với ASA ở bệnh nhân cao tuổi vì sự tiềm ẩn nguy cơ xuất huyết cao hơn.

Cân nặng

- Trọng lượng cơ thể thấp (< 60 kg) có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Bệnh nhân suy gan

- Chống chỉ định XERABAN ở bệnh nhân có bệnh gan kết hợp với rối loạn đông máu hoặc nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng.

- Không khuyến cáo sử dụng XERABAN ở bệnh nhân suy gan nặng.

- Nên thận trọng khi sử dụng XERABAN ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (phân loại Child Pugh A hoặc B). Bệnh nhân có sự tăng men gan ALT/AST > 2 lần ULN hoặc bilirubin toàn phần $\geq 1,5$ lần ULN được loại bỏ khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Vì vậy, nên thận trọng khi sử dụng XERABAN ở nhóm dân số này. Trước khi bắt đầu điều trị với XERABAN, nên thực hiện xét nghiệm chức năng gan.

Tương tác với các chất ức chế enzyme CYP3A4 và P-gp

- Không khuyến cáo sử dụng XERABAN ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển CYP3A4 và P-gp, như các thuốc kháng nấm nhóm azol (ketconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) và thuốc ức chế protease HIV (như ritonavir). Những thuốc này có thể làm tăng sự phơi nhiễm đối với apixaban khoảng 2 lần hoặc nhiều hơn khi có sự hiện diện của những yếu tố cộng thêm làm gia tăng sự phơi nhiễm với apixaban (như suy giảm nặng).

Tương tác với chất cảm ứng của CYP3A4 và P-gp

- Việc sử dụng đồng thời XERABAN với những chất cảm ứng men chuyển CYP3A4 và P-gp (như rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's Wort) có thể dẫn đến giảm khoảng 50% sự phơi nhiễm với apixaban. Trong các nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân rung nhĩ, hiệu quả giảm bớt và nguy cơ chảy máu tăng lên ở được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời apixaban với những chất cảm ứng men chuyển CYP3A4 và P-gp so với chỉ sử dụng apixaban.

- Ở những bệnh nhân được điều trị toàn thân đồng thời với những chất cảm ứng men chuyển CYP3A4 và P-gp, nên áp dụng những khuyến cáo sau đây:

- Trong phòng ngừa VTE ở phẫu thuật tự chọn thay khớp gối hoặc háng theo chương trình, phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân bị NVAF, phòng ngừa tái phát DVT và PE, nên thận trọng khi sử dụng apixaban.

- Trong điều trị DVT và PE, không nên sử dụng apixaban vì hiệu quả có thể bị ảnh hưởng.

Phẫu thuật gây xương hỏng

- Apixaban không được nghiên cứu trên lâm sàng ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật gây xương hỏng để đánh giá tính an toàn và hiệu quả. Vì vậy không khuyến cáo sử dụng apixaban trên những bệnh nhân này.

- Các thông số xét nghiệm

- Các xét nghiệm đông máu (như thời gian prothrombin (PT), INR, thời gian thromboplastin hoạt hóa một phần (aPTT)) bị ảnh hưởng do cơ chế hoạt động của apixaban. Những thay đổi được quan sát trong các xét nghiệm đông máu ở liều điều trị dự kiến là nhỏ và không ảnh hưởng đến các xét nghiệm đông máu.

Thông tin về tá dược

- XERABAN có chứa lactose. Bệnh nhân với các vấn đề di truyền bẩm sinh liên quan đến không dung nạp, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

- Không có dữ liệu về việc sử dụng apixaban ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật không chỉ ra mức độ ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính trên hệ sinh sản. Không khuyến cáo sử dụng apixaban trong thai kỳ.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

- Hiện nay không biết liệu apixaban và các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Dữ liệu có sẵn trên động vật đã chỉ ra sự bài tiết của apixaban qua sữa. Trong sữa chuột, một tỷ lệ cao apixaban trong sữa so với trong huyết tương của chuột mẹ đã được tìm thấy (C_{max} khoảng 8, AUC khoảng 30), có thể do sự vận chuyển tích cực apixaban vào sữa. Nguy cơ cho trẻ sơ sinh và nhũ nhi là không thể loại bỏ.

- Quyết định cần được đưa ra hoặc là ngừng cho con bú hoặc là ngừng/không dùng liều phẫu thuật trị với apixaban.

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

- XERABAN không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

TUONG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Các chất ức chế CYP3A4 và P-gp

- Sử dụng đồng thời apixaban với một chất ức chế men chuyển CYP3A4 và P-gp như ketoconazole (liều 400 mg x 1 lần/ngày) dẫn đến sự gia tăng gấp đôi AUC trung bình và tăng 1,6 lần C_{max} trung bình của apixaban.

- Không khuyến cáo dùng apixaban ở bệnh nhân điều trị toàn thân chung với chất ức chế men chuyển CYP3A4 và P-gp như thuốc kháng nấm nhóm azol (ketconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) và thuốc ức chế protease HIV (như ritonavir).



TỔNG GIÁM ĐỐC
ĐS Trần Đình Hương

- Các hoạt chất không được xem là chất ức chế mạnh của CYP3A4 và P-gp (như diltiazem, naproxen, clarithromycin, amiodaron, venipamil, quinidin) sẽ làm tăng nồng độ apixaban trong huyết tương ở mức thấp hơn. Không cần điều chỉnh liều apixaban khi sử dụng chung với các chất không phải là chất ức chế mạnh CYP3A4 và P-gp. Chẳng hạn diltiazem (liều 360 mg x 1 lần/ngày) được xem là chất ức chế trung bình CYP3A4 và ức chế yếu P-gp, làm tăng 1,4 lần AUC trung bình và tăng 1,3 lần C_{max} trung bình của apixaban. Naproxen (liều đơn 500 mg) là chất ức chế P-gp nhưng không phải là chất ức chế CYP3A4, làm tăng lần lượt 1,5 lần và 1,6 lần đối với giá trị trung bình AUC và C_{max} của apixaban. Clarithromycin (liều 500 mg x 2 lần/ngày) là một chất ức chế P-gp và ức chế mạnh CYP3A4, làm tăng lần lượt 1,6 lần và 1,3 lần giá trị trung bình AUC và C_{max} của apixaban.

Chất cảm ứng CYP3A4 và P-gp

- Sử dụng đồng thời apixaban với rifampicin, một chất cảm ứng mạnh của CYP3A4 và P-gp dẫn đến giảm xấp xỉ lần lượt 54% và 42% giá trị trung bình AUC và C_{max} của apixaban. Việc kết hợp apixaban với chất cảm ứng mạnh của CYP3A4 và P-gp (như phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ apixaban trong huyết tương. Không cần điều chỉnh liều apixaban trong khi điều trị đồng thời với những thuốc này. Tuy nhiên ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với những thuốc cảm ứng của CYP3A4 và P-gp, nên thận trọng khi sử dụng apixaban trong phòng ngừa VTE ở phẫu thuật tự chọn thay khớp gối hoặc hông, trong phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở những bệnh nhân bị NVAF, trong phòng ngừa tái phát DVT và PE.

- Không khuyến cáo sử dụng apixaban trong điều trị DVT và PE ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với chất cảm ứng mạnh của CYP3A4 và P-gp do hiệu quả có thể bị ảnh hưởng.

Các thuốc chống đông máu, thuốc chống kết tập tiểu cầu, SSRIs/NRIs và NSAIDs

- Không chỉ định sử dụng đồng thời apixaban với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác do sự gia tăng nguy cơ chảy máu.

- Sau trị liệu phối hợp giữa enoxaparin (liều đơn 40 mg) với apixaban (liều đơn 5 mg), hiệu ứng cộng gộp lên tác dụng chống yếu tố Xa đã được quan sát thấy.

- Tương tác được đồng học và được học học không rõ ràng khi phối hợp apixaban với ASA liều 325 mg x 1 lần/ngày.

- Sử dụng đồng thời apixaban với clopidogrel (75 mg x 1 lần/ngày) hoặc với liệu pháp phối hợp giữa clopidogrel 75 mg và ASA 162 mg x 1 lần/ngày, hoặc với prasugrel (60 mg sau đó là 10 mg x 1 lần/ngày) trong các nghiên cứu pha I không cho thấy sự gia tăng liên quan trong thời gian chảy máu mũi, hoặc sự ức chế kết tập tiểu cầu nhiều hơn so với việc chỉ sử dụng các thuốc chống kết tập tiểu cầu. Sự gia tăng trong các xét nghiệm đông máu (PT, INR và aPTT) phù hợp với tác dụng riêng lẻ của apixaban.

- Naproxen (500 mg) là chất ức chế P-gp làm tăng lần lượt 1,5 lần và 1,6 lần đối với giá trị trung bình AUC và C_{max} của apixaban. Sự gia tăng tương ứng trong các xét nghiệm đông máu đã được quan sát thấy ở apixaban. Không có sự thay đổi nào được ghi nhận trong tác động của naproxen lên sự kết tập tiểu cầu do acid arachidonic gây ra và không có sự kéo dài thời gian chảy máu liên quan đến liều làm sáng được khi nhận sau khi sử dụng đồng thời apixaban và naproxen.

- Mặc dù có những phát hiện này, một số cơ chế có thể có những phản ứng rõ ràng hơn khi phối hợp apixaban với các thuốc chống kết tập tiểu cầu. Nên sử dụng thận trọng XERABAN với SSRIs/NRIs hoặc NSAID (bao gồm cả ASA) vì những thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết. Đã có báo cáo về sự gia tăng đáng kể nguy cơ xuất huyết khi sử dụng liệu pháp kết hợp ba thuốc apixaban, ASA và clopidogrel trong một nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp.

- Không khuyến cáo dùng XERABAN chung với các thuốc có liên quan đến xuất huyết nghiêm trọng như thuốc làm tan huyết khối, thuốc đối kháng thụ thể GPIIb/IIIa, thuốc thuộc nhóm thienopyridin (clopidogrel), dipyridamol, dextran và sulfipyrazolon.

Liệu pháp kết hợp với các thuốc khác

- Không quan sát thấy tương tác được đồng học và được học học rõ ràng trên lâm sàng khi dùng chung apixaban và atenolol hoặc fentanyl. Phối hợp apixaban 10 mg với atenolol 100 mg không cho thấy tác động làm tăng lên được đồng học của apixaban. Sau khi sử dụng đồng thời hai thuốc, AUC và C_{max} trung bình của apixaban tăng hơn 13% và 18% so với khi sử dụng riêng apixaban. Việc kết hợp apixaban 10 mg với fentanyl 40 mg không cho thấy tác động lên AUC và C_{max} của apixaban.

Tác động của apixaban lên các thuốc khác

- Các nghiên cứu apixaban *in vitro* cho thấy thuốc không có tác động ức chế lên hoạt động của CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 hoặc CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) và có tác động ức chế yếu lên hoạt động của CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) ở nồng độ lớn hơn đáng kể nồng độ định trong huyết tương ở bệnh nhân. Apixaban không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 tại nồng độ lên đến 20 μM . Vì vậy, apixaban sẽ không làm thay đổi độ thanh thải chuyển hóa của các thuốc dùng chung được chuyển hóa qua những enzyme trên.

- Trong những nghiên cứu được thực hiện trên động vật tương tác mạnh như được mô tả dưới đây, apixaban không làm thay đổi có ý nghĩa được đồng học của digoxin, naproxen hoặc atenolol.

- Sử dụng đồng thời apixaban (20 mg x 1 lần/ngày) và digoxin – một chất nền của P-gp (0,25 mg x 1 lần/ngày), không làm ảnh hưởng đến AUC và C_{max} của digoxin. Vì vậy, apixaban không ức chế sự vận chuyển chất nền qua trung gian P-gp.

- Sử dụng đồng thời các liều đơn của apixaban (10 mg) và naproxen – một NSAID thông dụng (500 mg), không có bất kỳ ảnh hưởng nào lên AUC và C_{max} của naproxen.

- Sử dụng đồng thời các liều đơn của apixaban (10 mg) và atenolol – một thuốc chẹn beta thông dụng (100 mg), không làm thay đổi được đồng học của atenolol.

Thận trọng

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

- Sử dụng thận trọng khi dùng apixaban cùng với thuốc chống đông máu khác.

Hệ thống cơ quan	Phòng ngừa VTE ở bệnh nhân trường thành đã trải qua phẫu thuật tự chọn thay khớp háng hoặc gối (VTEp)	Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân trường thành bị NVAF với một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (NVAF)	Điều trị DVT và PE, phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTEi)
------------------	---	--	--

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Xuất huyết bất thường ở hệ niệu sinh dục, âm đạo

Các rối loạn tổng quát và tình trạng nơi dùng thuốc

Xuất huyết tại nơi dùng thuốc

Xét nghiệm

Xét nghiệm máu ẩn đường kính

Chẩn đoán, ngộ độc và các biến chứng trong quá trình can thiệp

Nhiễm trùng

Xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm tụ máu sau thủ thuật, chảy máu vết thương, tụ máu tại mạch máu và xuất huyết tại nơi đặt ống thông), tiết dịch vết thương, xuất huyết tại vết mổ (bao gồm tụ máu tại vết mổ), xuất huyết trong phẫu thuật.

Chẩn đoán xuất huyết

Không rõ tần suất

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp

Ít gặp