https://trungtamthuoc.com/

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Viên nén bao phim
APIXAGET TABLETS 2.5mg
Apixaban 2,5mg
APIXAGET TABLETS 5mg
Apixaban 5,0mg



CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.**
- **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Apixaget Tablets 2.5mg

Thành phần hoạt chất: Apixaban 2,5mg

Thành phần tá dược: Lactose khan (Super Tab 24 AN), microcrystallin cellulose (Avicel PH 102), croscarmellose natri, natri lauryl sulphat, magnesi stearat, Opadry II màu hồng 32K240029 (HPMC 2910/Hypromellose, lactose monohydrate, titan dioxide, triacetin, iron oxide red)

Apixaget Tablets 5mg

Thành phần hoạt chất: Apixaban 5mg

Thành phần tá dược: Lactose khan (Super Tab 24 AN), microcrystallin cellulose (Avicel PH 102), croscarmellose natri, natri lauryl sulphat, magnesi stearat, Opadry II màu hồng 32K240029 (HPMC 2910/Hypromellose, lactose monohydrate, titan dioxide, triacetin, iron oxide red)

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

Apixaget Tablets 2.5mg

Viên nén bao phim hình tròn, màu hồng, hai mặt trơn, lồi.

Apixaget Tablets 5mg

Viên nén bao phim hình oval, màu hồng, hai mặt trơn, lồi.

CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (Venous Thromboemolic Events - VTE) ở bệnh nhân trưởng thành đã trải qua phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình.

Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF), có 1 hoặc nhiều yếu tố nguy cơ, như trước đó đã bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA), tuổi ≥ 75; tăng huyết áp; đái tháo đường; suy tim có triệu chứng (≥ độ II theo phân loại của Hiệp Hội tim mạch New York - NYHA).

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE), và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi ở người lớn (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (Venous Thromboemolic Events-VTEp): phẫu thuật thay thế hông hoặc khớp gối theo chương trình

Liều apixaban khuyến nghị là 2,5mg đường uống ngày 2 lần. Liều đầu tiên nên dùng sau phẫu thuật 12 đến 24 giờ.

Bác sĩ có thể xem xét các lợi ích tiềm năng của dùng thuốc kháng đông sớm hơn để dự phòng biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cũng như rủi ro bị xuất huyết sau phẫu thuật khi quyết định về thời gian dùng thuốc trong khung thời gian này.

Ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật thay thế khớp háng

Thời gian điều trị khuyến nghị là 32 đến 38 ngày.

Ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối

Thời gian điều trị khuyến nghị là 10 đến 14 ngày.

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

Liều apixaban khuyến nghị là 5 mg đường uống ngày 2 lần.

Giảm liều dùng

https://trungtamthuoc.com/

Liều dùng apixaban được khuyến nghị là 2,5mg đường uống ngày hai lần ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim và có ít nhất hai trong những đặc điểm sau đây: tuổi ≥ 80, trọng lượng cơ thể ≤ 60 kg, hoặc creatinine huyết thanh ≥ 1,5 mg/dL (133 micromol/L).
Điều trị nên được duy trì lâu dài.
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), điều trị thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) (VTEt)
Liều dùng apixaban được khuyến nghị để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính và điều trị thuyên tắc phổi là 10 mg đường uống, ngày hai lần trong 7 ngày đầu tiên, sau đó là 5mg đường uống ngày hai lần. Theo các hướng dẫn y khoa hiện hành, thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) nên được dựa trên các yếu tố nguy cơ tạm thời (ví dụ: mới phẫu thuật, bị chấn thương, bất động).
Liều dùng apixaban được khuyến nghị để phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi là 2,5mg đường uống, ngày hai lần. Khi chỉ định phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi, liều dùng 2,5mg ngày hai lần nên được bắt đầu sau khi hoàn tất 6 tháng điều trị với apixaban 5 mg ngày hai lần hoặc với thuốc kháng đông khác, như chỉ định trong Bảng 1 dưới đây (xem mục *Đặc tính dược lực học*).
Bảng 1:

	Chế độ liều	Liều dùng hàng ngày tối đa
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE)	10 mg ngày hai lần trong 7 ngày đầu tiên	20mg
	Sau đó là 5mg ngày hai lần	10mg
Ngăn ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) sau khi hoàn tất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE	2,5mg ngày hai lần	5mg

Thời gian điều trị tổng cộng nên được cá nhân hóa sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích điều trị so với nguy cơ xuất huyết (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
Quên dùng thuốc
Nếu quên dùng 1 liều thuốc, bệnh nhân cần uống Apixaget Tablets (Apixaban) ngay và sau đó tiếp tục dùng ngày 2 lần như trước đó. Không được uống gấp đôi liều dùng để bù cho liều đã quên.
Chuyển đổi
Việc chuyển phương pháp điều trị từ thuốc kháng đông máu đường tiêm sang Apixaget Tablets (Apixaban) và ngược lại có thể được thực hiện vào lúc sử dụng liều kế tiếp theo lịch trình điều trị. Không nên dùng đồng thời các thuốc này.
Chuyển từ điều trị bằng thuốc kháng vitamin K (Vitamin K antagonist-VKA) sang Apixaget Tablets (Apixaban)
Khi chuyển bệnh nhân từ điều trị kháng vitamin K sang Apixaget Tablets (Apixaban), nên ngưng warfarin hoặc thuốc kháng vitamin K khác nên được ngưng điều trị và bắt đầu cho dung Apixaget Tablets (Apixaban) khi chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) < 2.
Chuyển từ Apixaget Tablets (Apixaban) sang điều trị bằng thuốc kháng vitamin K
Khi chuyển bệnh nhân từ Apixaget Tablets (Apixaban) sang điều trị bằng thuốc kháng vitamin K, nên tiếp tục dùng Apixaget Tablets (Apixaban) trong ít nhất 2 ngày sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vitamin K. Sau 2 ngày dùng đồng thời Apixaget Tablets (Apixaban) với thuốc kháng vitamin K, nên xác định INR trước khi sử dụng liều Apixaget Tablets (Apixaban) kế tiếp theo lịch dùng. Nên tiếp tục dùng đồng thời Apixaget Tablets (Apixaban) với điều trị thuốc kháng vitamin K cho đến khi INR ≥ 2.
Suy thận
Đối với bệnh nhân bị suy thận nhẹ hoặc trung bình, khuyến cáo như sau:
- Để phòng ngừa VTE trong phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp), để điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa DVT và PE tái phát (VTEt), không cần điều chỉnh liều dùng (xem mục *Đặc tính dược động học*).
- Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân bị NVAF và creatinine huyết thanh ≥ 1,5 mg/dL (133 micromol/L) và có độ tuổi ≥ 80 hoặc cân nặng ≤ 60 kg, cần giảm liều dùng theo mô tả ở trên. Trong trường hợp không có các tiêu chí giảm liều dùng khác (tuổi, cân nặng), không cần điều chỉnh liều dùng (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút), áp dụng các khuyến nghị sau đây (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Đặc tính dược động học*):
- Để phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp), để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), điều trị tắc mạch phổi và

https://trungtamthuoc.com/

phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTEt), apixaban phải được sử dụng thận trọng;

- Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF), bệnh nhân nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg ngày hai lần.

Chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 mL/phút, hoặc ở bệnh nhân trải qua lọc máu, do đó apixaban không được khuyến cáo (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Đặc tính dược động học*).

Suy gan

Chống chỉ định dùng apixaban ở bệnh nhân mắc bệnh gan có kèm rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng (xem mục *Chống chỉ định*).

Thuốc này không được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân suy gan nặng (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Đặc tính dược động học*).

Thuốc này nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh A hoặc B). Không phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Đặc tính dược động học*).

Những bệnh nhân có enzym gan alanin aminotransferase (ALT) /aspartat aminotransferase (AST) tăng > 2 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường) hoặc bilirubin tổng thể > 1,5 x ULN đã được loại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, apixaban phải được sử dụng thận trọng ở nhóm bệnh nhân này (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Đặc tính dược động học*). Trước khi bắt đầu cho dùng apixaban, nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan.

Cân nặng cơ thể

Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp) và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, điều trị tắc mạch phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTEt) - Không cần điều chỉnh liều (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim - Không cần điều chỉnh liều, trừ khi thỏa mãn tiêu chí giảm liều dùng (xem *Giảm liều dùng* ở đầu mục *Liều dùng và cách dùng*).

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Người lớn tuổi

Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp) và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, điều trị tắc mạch phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTEt) - Không cần điều chỉnh liều (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim - Không cần điều chỉnh liều, trừ khi thỏa mãn tiêu chí giảm liều dùng (xem *Giảm liều dùng* ở đầu mục *Liều dùng và cách dùng*).

Bệnh nhân làm thủ thuật cắt đốt qua catheter (Rung nhĩ không do bệnh van tim)

Bệnh nhân có thể tiếp tục sử dụng apixaban trong khi làm thủ thuật cắt đốt qua catheter (xem mục *Chống chỉ định*, mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Tương tác thuốc*).

Bệnh nhân được thực hiện sốc điện chuyển nhịp (cardioversion)

Có thể bắt đầu hoặc tiếp tục dùng apixaban cho bệnh nhân NVAF cần phải sốc điện chuyển nhịp.

Với bệnh nhân trước đây chưa được điều trị bằng thuốc kháng đông, nên cân nhắc loại trừ cục máu đông trong tâm nhĩ trái bằng một phương pháp có hướng dẫn bằng hình ảnh (ví dụ: siêu âm tim qua thực quản (Transesophogeal Echocardiography – TEE) hoặc chụp cắt lớp điện toán (Computed Tomograpgic – CT) trước khi thực hiện sốc điện chuyển nhịp, theo các hướng dẫn y khoa hiện hành.

Đối với các bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng apixaban, nên dùng liều 5mg hai lần một ngày trong ít nhất 2,5 ngày (5 liều đơn) trước khi thực hiện sốc điện chuyển nhịp để đảm bảo tác dụng chống đông máu đầy đủ (xem mục Đặc tính dược lực học). Nên giảm phác đồ liều xuống 2,5 mg apixaban dùng hai lần một ngày trong ít nhất 2,5 ngày (5 liều đơn) nếu bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí giảm liều (xem mục *Giảm liều và Suy thận* ở trên).

Nếu cần sốc điện chuyển nhịp trước khi dùng 5 liều apixaban, nên dùng liều tấn công 10 mg, sau đó là 5 mg hai lần một ngày. Phác đồ liều nên được giảm xuống một liều tấn công 5 mg sau đó là 2,5 mg hai lần một ngày nếu bệnh nhân thỏa mãn tiêu chí để giảm liều (xem mục *Giảm liều dùng và Suy thận* ở trên). Nên dùng liều tấn công tối thiểu 2 giờ trước khi sốc điện chuyển nhịp (xem mục *Đặc tính dược lực học*).

Với tất cả bệnh nhân được sốc điện chuyển nhịp, phải xác nhận bệnh nhân đã dùng apixaban theo toa thuốc trước khi thực hiện sốc điện chuyển nhịp. Khi ra quyết định về việc khởi đầu điều trị và thời gian điều trị thì cần phải xem xét các khuyến cáo hướng dẫn đã có về điều trị kháng đông ở bệnh nhân được sốc điện chuyển nhịp.

Bệnh nhân mắc NVAF và hội chứng mạch vành cấp (ACS) và/hoặc can thiệp mạch vành qua da (PCI)

https://trungtamthuoc.com/

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN

Có ít kinh nghiệm điều trị bằng apixaban ở liều khuyến cáo cho bệnh nhân mắc NVAF khi sử dụng kết hợp với các thuốc kháng kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp (acute coronary intervention – PCI) sau khi đã cầm được máu (xem mục *Tương tác thuốc* và *Đặc tính dược lực học*).

Bệnh nhân nhi

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của apixaban ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Không có sẵn dữ liệu.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Apixaget Tablets (Apixaban) nên được uống với nước, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Với bệnh nhân không thể nuốt cả viên nén, Apixaget Tablets (Apixaban) có thể được nghiền nát hoặc khuấy vào nước, hoặc dextrose 5% trong nước (D5W), hoặc nước táo hoặc trộn với táo xay nhuyễn và dùng qua đường uống (xem *mục Đặc tính dược động học*). Ngoài ra, Apixaget Tablets (Apixaban) có thể được nghiền nát và khuấy vào 60ml nước hoặc D5W và cho dùng ngay qua ống thông mũi dạ dày (xem *mục Đặc tính dược động học*).

Apixaget Tablets (Apixaban) được nghiền nát ổn định trong nước, D5W, nước táo và táo xay nhuyễn tối đa 4 giờ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang bị xuất huyết đáng kể về mặt lâm sàng.
- Bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng.
- Tổn thương hoặc ở tình trạng được coi là có yếu tố nguy cơ đáng kể gây xuất huyết nghiêm trọng. Điều này có thể bao gồm viêm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, sự hiện diện của u ác tính có nguy cơ xuất huyết cao, tổn thương não hoặc cột sống gần đây, phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt gần đây, xuất huyết nội sọ gần đây, giãn tĩnh mạch thực quản đã biết hoặc nghi ngờ, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch máu hoặc các bất thường mạch máu trong cột sống hoặc nội sọ nghiêm trọng.
- Dùng đồng thời với bất kỳ thuốc kháng đông máu nào khác, như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteprain,...), các dẫn xuất của heparin (fondapariux,...), các thuốc kháng đông máu dùng đường uống (warfarin, rivaroxaban, dabigatran,...) trừ các trường hợp chuyển đổi thuốc kháng đông máu cụ thể (xem mục *Liều dùng và Cách dùng*), khi UFH được cho dùng ở liều cần thiết để duy trì thông tĩnh mạch trung tâm hoặc catheter động mạch mở hoặc khi dùng UFH trong khi làm thủ thuật cắt đốt qua catheter để điều trị rung nhĩ (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Tương tác thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ xuất huyết

Giống như những loại thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng apixaban cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu xuất huyết. Nên sử dụng thuốc này thận trọng với các tình trạng bị tăng nguy cơ xuất huyết, cần ngừng dùng apixaban nếu bị xuất huyết nghiêm trọng (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc* và *Quá liều và cách xử trí*).

Mặc dù liệu pháp điều trị với apixapan không đòi hỏi phải theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc trong máu, xét nghiệm định lượng tính đối kháng yếu tố Xa (anti-Factor Xa) có hiệu chuẩn có thể có ích trong những trường hợp đặc biệt khi biết được nồng độ apixaban trong máu có thể sẽ giúp ra các quyết định lâm sàng, ví dụ như quá liều và phẫu thuật khẩn cấp (xem mục *Đặc tính dược lực học*).

Một tác nhân để đảo ngược hoạt động chống yếu tố Xa của apixaban hiện có sẵn.

Tương tác với các thuốc khác ảnh hưởng đến cầm máu

Do nguy cơ xuất huyết tăng lên, chống chỉ định điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác (xem mục *Chống chỉ định*).

Việc sử dụng đồng thời apixapan với chất kháng tiểu cầu làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem mục *Tương tác thuốc*).

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (selective serotonin reuptake inhibitor – SSRI) hoặc thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor – SNRI) hoặc thuốc kháng viêm không steroid (Non-steroidal Anti-Inflamamtory Drug – NSAID), bao gồm acid acetylsalicylic.

Sau phẫu thuật, không khuyến cáo dùng các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác đồng thời với apixaban (xem mục *Tương tác của thuốc*).

Ở bệnh nhân bị rung nhĩ và những tình trạng cần liệu pháp kháng tiểu cầu đơn hoặc kép, cần đánh giá thận trọng các lợi ích tiềm năng so với những nguy cơ có the gặp trước khi kết hợp liệu pháp này với apixaban.

https://trungtamthuoc.com/

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân bị rung nhĩ, việc sử dụng đồng thời với aspirin (ASA) làm tăng nguy cơ gây xuất huyết nghiêm trọng của apixabqn từ 1,8% một năm lên 3,4% một năm và tăng nguy cơ xuất huyết của warfarin từ 2,7% một năm lên 4,6% một năm.

Trong thử nghiệm lâm sàng này, việc sử dụng đồng thời với liệu pháp kháng tiểu cầu kép là không phiền (2,1%) (xem mục *Đặc tính dược lực học*).

Một thử nghiệm lâm sàng thu tuyển các bệnh nhân bị rung nhĩ kèm theo ACS và/hoặc trải qua PCI và một thời gian điều trị theo kế hoạch bằng một thuốc ức chế P2Y12, có hoặc không có ASA, và thuốc chống đông máu đường uống (apixaban hoặc VKA) trong 6 tháng. Sử dụng đồng thời ASA làm tăng nguy cơ xuất huyết nghiệm trọng hoặc xuất huyết không nghiệm trọng có ý nghĩa lâm sàng (Clinically Relevant on Thrombosis and Hemostasis – ISTH) ở các đối tượng được điều trị bằng apixaban từ 16,6% một năm đến 33,1% một năm (xem mục *Đặc tính dược lực học*).

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân mắc hội chứng hậu mạch vành cấp nguy cơ cao không bị rung nhĩ, có đặc điểm mắc nhiều bệnh kèm theo liên quan đến tim và không liên quan đến tim, được cho dùng aspirin hoặc kết hợp aspirin và clopidogrel, đã có báo cáo về sự gia tăng đáng kể nguy cơ bị xuất huyết nghiêm trọng theo ISTH (Hiệp hội Quốc tế về Bệnh huyết khối và cầm máu) với apixaban (5,13% một năm) so với giả dược (2,04% một năm).

Dùng các chất làm tan huyết khối để điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính

Có rất ít kinh nghiệm về việc dùng các chất làm tan huyết khối để điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính ở bệnh nhân được cho dùng apixaban (xem mục *Tương tác của thuốc*).

Bệnh nhân có van tim nhân tạo

Tính an toàn và hiệu quả của apixaban chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dùng van tim nhân tạo, kèm hoặc không kèm rung nhĩ. Do đó, việc sử dụng apixaban không được khuyến nghị trong trường hợp này.

Bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid

Các thuốc chống đông máu đường uống tác dụng trực tiếp (Direct acting oral anticoagulant – DOAC) bao gồm apixaban không được khuyến nghị cho bệnh nhân có tiền sử huyết khối được chẩn đoán có hội chứng kháng phospholipid. Đặc biệt đối với bệnh nhân có bộ ba dương tính (với các kháng thể chống đông máu lupus, kháng thể kháng cardiolipin, và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), điều trị bằng DOAC có thể liên quan đến tăng tỷ lệ xảy ra các biến cố huyết khối tái phát so với dùng liệu pháp đối kháng vitamin K.

Phẫu thuật và các thủ thuật xâm lấn

Apixaban cần được ngưng sử dụng ít nhất 48 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật theo chương trình hoặc thủ thuật xâm lấn có nguy cơ gây xuất huyết trung bình hoặc cao. Điều đó bao gồm các can thiệp mà xác suất xuất huyết đáng kể về mặt lâm sàng không thể loại trừ được hoặc có nguy cơ xuất huyết không thể chấp nhận được.

Apixaban cần được ngưng dùng ít nhất 24 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật theo chương trình hoặc thủ thuật xâm lấn có nguy cơ gây xuất huyết thấp. Điều đó bao gồm các can thiệp mà dự kiến phát sinh xuất huyết không đáng kể, không nghiêm trọng ở nơi xuất huyết hoặc dễ được kiểm soát.

Nếu không thể trì hoãn việc làm phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn, cần cẩn trọng và lưu ý đến nguy cơ xuất huyết tăng lên. Nguy cơ xuất huyết cần được cân nhắc so với tính cấp thiết của biện pháp can thiệp.

Apixaban cần được bắt đầu cho dùng lại sau khi tiến hành thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp bằng phẫu thuật càng sớm càng tốt miễn là tình trạng lâm sàng cho phép và đã cầm đầy đủ (đối với sốc điện chuyển nhịp, xem mục *Liều dùng và cách dùng*).

Đối với bệnh nhân trải qua thủ thuật cắt đốt qua catheter để điều trị rung nhĩ, không cần ngưng điều trị bằng apixavan (xem mục *Cách dùng và liều dùng*, mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Tương tác thuốc*).

Ngưng thuốc tạm thời

Việc ngưng sử dụng thuốc kháng đông máu, bao gồm apixaban, vì đang có xuất huyết, phẫu thuật theo chương trình, hoặc thủ thuật xâm lấn sẽ đặt bệnh nhân vào tình trạng tăng nguy cơ huyết khối. Cần tránh ngưng dùng thuốc trong lúc đang điều trị và nếu phải tạm ngưng kháng đông máu với apixaban vì bất kỳ lý do nào thì cần bắt đầu điều trị lại càng sớm càng tốt.

Chọc dò hoặc gây tê tủy sống/ngoài màng cứng

Khi tiến hành gây tê trục não tủy (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc tủy sống/ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng đông để phòng ngừa các biến chứng thuyên tắc huyết khối có nguy cơ bị khối tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống, tình trạng này có thể dẫn đến liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ của những biến cố này có thể tăng lên do việc đặt catheter khoang ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc dùng đồng thời với các thuốc khác có ảnh hưởng đến việc đông máu. Catheter trong khoang ngoài màng cứng hoặc khoang dưới nhện phải được tháo bỏ ít nhất 5 giờ trước khi dùng liều apixaban đầu tiên. Nguy cơ đó có thể cũng tăng do chọc dò ngoài màng cứng hoặc tủy sống gây chấn thương hay chọc lặp lại. Bệnh nhân cần được giám sát thường xuyên để tìm những dấu hiệu hoặc triệu chứng tổn thương dây thần kinh (ví dụ: tê

https://trungtamthuoc.com/

hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu ghi nhận tổn thương dây thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp vào trục não tủy, bác sĩ cần xem xét lợi ích tiềm năng sẽ với nguy cơ ở bệnh nhân được dùng thuốc kháng đông hoặc ở bệnh nhân sẽ được dùng thuốc kháng đông để dự phòng huyết khối.

Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc dùng apixaban với việc đặt catheter khoang ngoài màng cứng hoặc khoang dưới nhện. Trong trường hợp có nhu cầu như thế và dựa trên những đặc điểm dược động học tổng quát của apixaban, cần một khoảng thời gian 20-30 giờ (tức là 2 x thời gian bán thải) giữa liều apixaban cuối cùng và thời điểm rút catheter, và bỏ qua ít nhất một liều dùng trước khi rút ống dẫn lưu. Có thể cho dùng liều apixaban tiếp theo ít nhất 5 giờ sau khi rút ống dẫn lưu. Giống như tất cả các thuốc kháng đông mới, có rất ít kinh nghiệm về gây tê vào trục não tủy và do đó nên cực kỳ cẩn trọng khi dùng apixaban trong trường hợp gây tê vào trục não tủy.

Các bệnh nhân thuyên tắc phổi với huyết động không ổn định hoặc bệnh nhân cần điều trị tiêu huyết khối hoặc thủ thuật loại bỏ huyết khối ở phổi

Không nên dùng apixaban thay cho heparin không phân đoạn ở bệnh nhân bị thuyên tắc phổi có huyết động không ổn định hoặc có thể được điều trị tiêu huyết hoặc thủ thuật loại bỏ huyết khối ở phổi vì chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả của apixaban trong các tình huống lâm sàng này.

Bệnh nhân bị ung thư đang tiến triển

Chưa thiết lập được tính hiệu quả và an toàn của apixaban trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, điều trị thuyên tắc phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi (VTEt) ở bệnh nhân bị ung thư đang diễn tiến.

Bệnh nhân suy thận

Một ít dữ liệu lâm sàng cho thấy nồng độ apixaban trong huyết tương tăng lên ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút) có thể dẫn đến nguy cơ xuất huyết tăng lên. Để phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật theo chương trình để thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp), điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), điều trị thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi (VTEt), cần sử dụng thận trọng apixaban ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút) (xem mục *Liều dùng và Cách dùng* và mục *Đặc tính dược động học*).

Đe phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim, bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút), và bệnh nhân có creatinin huyết thanh > 1,5 mg/dL (133 micromol/L) và tuổi ≥ 80 hoặc trọng lượng cơ thể ≤ 60 kg nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg ngày hai lần (xem mục *Liều dùng và Cách dùng*).

Không có kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 mL/phút, hoặc ở bệnh nhân trải qua lọc máu, do đó apixaban không được khuyến nghị (xem mục *Liều dùng và Cách dùng* và mục *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân lớn tuổi

Tuổi cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Ngoài ra, nên thận trọng khi cho dùng apixaban cùng với aspirin ở bệnh nhân lớn tuổi vì nguy cơ xuất huyết tiềm tăng cao hơn.

Cân nặng cơ thể

Trọng lượng cơ thể thấp (< 60 kg) có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định dùng apixaban ở bệnh nhân mắc bệnh gan có kèm rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng (xem mục *Chống chỉ định*).

Không nên dùng cho bệnh nhân suy gan nặng (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Nên thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh A hoặc B) (xem mục *Liều dùng và Cách dùng* và mục *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân có men gan ALT/AST tăng > 2 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường) hoặc bilirubin tổng thể ≥ 1,5 x ULN đã bị loại ra khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Vì vậy, apixaban nên được sử dụng thận trọng cho nhóm bệnh nhân này (xem mục *Đặc tính dược động học*). Trước khi bắt đầu dùng apixaban, nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan.

Tương tác với chất ức chế của cả Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và P-glycoprotein (P-gp)

Không nên dùng apixaban cho bệnh nhân đang được điều trị toàn thân đồng thời với các chất ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, như thuốc kháng nấm nhóm azol (ví dụ, ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) và các chất ức chế enzym protease HIV (ví dụ, ritonavir). Các thuốc này có thể làm tăng nồng độ apixaban trong máu lên gấp 2 lần (xem mục *Tương tác của thuốc*), hoặc nhiều hơn trong trường hợp có thêm các yếu tố làm tăng nồng độ apixaban trong máu (ví dụ, suy thận nặng).

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

https://trungtamthuoc.com/

Dùng đồng thời apixaban với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp (ví dụ, rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's Wort) có thể làm giảm ~50% phơi nhiễm của apixaban. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân rung nhĩ, đã quan sát thấy hiệu quả bị giảm và nguy cơ xuất huyết cao hơn khi cho dùng đồng thời apixaban với các thuốc gây cảm ứng mạnh của cả CYP3A4 và P-gp so với khi chỉ cho dùng apixaban.

Ở bệnh nhân được điều trị toàn thân đồng thời với các chất gây cảm ứng mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, áp dụng các khuyến nghị sau đây (xem mục *Tương tác của thuốc*):

- Đối với phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật theo chương trình để thay thế khớp hang hoặc khớp gối, phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi, nên thận trọng khi sử dụng apixaban;
- Đối với điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và điều trị tắc mạch phổi, không nên sử dụng apixaban do hiệu quả có thể bị giảm.

Phẫu thuật gãy xương khớp háng

Apixaban chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân trải qua phẫu thuật điều trị gãy xương khớp háng để đánh giá tính hiệu quả và an toàn ở các bệnh nhân này. Do đó, không nên dùng cho các bệnh nhân này.

Các chỉ số xét nghiệm

Xét nghiệm đông máu [ví dụ, thời gian prothrombin (PT), INR, và thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (aPTT)] bị ảnh hưởng như dự kiến bởi cơ chế hoạt động của apixaban.

Những thay đổi quan sát thấy trong các xét nghiệm đông máu này ở liều điều trị là nhỏ và có độ biến thiên cao (xem mục *Đặc tính dược lực học*).

Thông tin về tá dược

Apixaget Tablets có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về tình trạng không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hay kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Apixaget Tablets có chứa dưới 1mmol (23mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như "không chứa natri".

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc dùng apixaban trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính đối với chức năng sinh sản. Apixaban không được khuyến cáo dùng trong thời gian mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Việc apixaban và các chất chuyển hoá của nó có tiết qua sữa người hay không chưa được xác định. Dữ liệu sẵn có trên động vật cho thấy apixaban do tiết qua sữa. Trong sữa chuột cống, nhận thấy rằng tỷ lệ thuốc trong sữa so với trong huyết tương mẹ là cao (C_{max} xấp xỉ 8, AUC xấp xỉ 30), có thể do sự vận chuyển thuốc vào sữa. Nguy cơ cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ không thể được loại trừ.

Cần quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng/tránh dùng liệu pháp apixaban.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật được cho dùng apixaban đã cho thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản (xem mục *Đặc tính dược động học*).

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

Apixaget Tablets (Apixaban) không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ THUỐC

Thuốc ức chế của CYP3A4 và P-gp

Apixaban sử dụng cùng với ketoconazol (400 mg ngày 1 lần), một chất ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, dẫn đến việc tăng gấp 2 lần AUC trung bình của apixaban và 1,6 lần C_{max} trung bình của apixaban.

Không khuyến cáo dùng apixaban cho bệnh nhân đang được điều trị toàn thân đồng thời với các chất ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, như thuốc kháng nấm nhóm azol (ví dụ, ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) và các chất ức chế enzym HIV protease (ví dụ, ritonavir) (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Các hoạt chất không được xem là chất ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, (ví dụ, amiodaron, clarithromycin, diltiazem, fluconazol, naproxen, quinidine, verapamil) dự kiến sẽ làm tăng nồng độ apixaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Không phải điều chỉnh liều apixaban khi dùng đồng thời với các thuốc không phải là chất ức hế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp. Ví dụ, diltiazem (360 mg ngày 1 lần) được xem là một chất ức chế trung bình của CYP3A4 và ức chế nhẹ của P-gp, dẫn đến tăng 1,4 lần AUC trung bình và tăng 1,3 lần C_{max} của apixaban. Naproxen (500 mg, liều đơn), một chất ức chế của P-gp nhưng không ức chế

https://trungtamthuoc.com/

CYP3A4, dẫn đến việc tăng lần 1,5 lần và 1,6 lần AUC trung bình và C_{max} của apixaban. Clarithromycin (500mg, hai lần một ngày) là chất ức chế của P-gp và chất ức chế mạnh của CYP3A4, đã làm tăng lần lượt 1,6 lần và 1,3 lần AUC trung bình và C_{max} của apixaban.

Thuốc gây cảm ứng của CYP3A4 và P-gp

Apixaban dùng đồng thời với rifampin, một chất gây cảm ứng mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, dẫn đến giảm khoảng 54% và 42% tương ứng AUC trung bình và C_{max} của apixaban. Dùng đồng thời apixaban với các chất gây cảm ứng mạnh khác của CYP3A4 và P-gp (ví dụ, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's Wort) cũng có thể dẫn đến giảm nồng độ apixaban trong huyết tương. Không cần điều chỉnh liều dùng apixaban trong quá trình điều trị đồng thời với các thuốc này, tuy nhiên ở bệnh nhân được điều trị toàn thân đồng thời với các chất gây cảm ứng mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, nên thận trọng khi sử dụng apixaban để phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật theo chương trình để thay thế khớp háng hoặc khớp gối, để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim và để phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi.

Không nên dùng apixaban để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi ở bệnh nhân được điều trị toàn thân đồng thời với các thuốc gây cảm ứng mạnh của cả CYP3A4 và P-gp vì hiệu quả có thể bị giảm (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Thuốc kháng đông, chất ức chế kết tập tiểu cầu, SSRI/SNRI và các NSAID

Do nguy cơ xuất huyết tăng lên, chống chỉ định điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc kháng đông khác ngoại trừ trong các trường hợp cụ thể thay đổi liệu pháp kháng đông, khi dùng UFH ở liều cần thiết để duy trì thông tĩnh mạch trung tâm hoặc catheter động mạch mở hoặc khi dùng UFH trong khi làm thủ thuật cắt đốt qua catheter để điều trị rung nhĩ (xem mục *Chống chỉ định*).

Sau khi dùng kết hợp enoxaparin (40 mg liều đơn) với apixaban (5 mg liều đơn), đã quan sát thấy tác động hiệp đồng trên hoạt lực kháng yếu tố Xa.

Không rõ các tương tác dược động học hoặc dược lực học khi apixaban được dùng đồng thời với aspirin 325 mg ngày 1 lần.

Apixaban sử dụng đồng thời với clopidogrel (75 mg ngày 1 lần) hoặc với kết hợp clopidogrel 75 mg và aspirin 162 mg ngày một lần, hoặc với prasugrel (60 mg sau đó là 10 mg ngày 1 lần) trong nghiên cứu Pha I không cho thấy tăng thời gian chảy máu, hoặc tăng sự ức chế kết tập tiểu cầu có liên quan so với khi dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu mà không có apixaban. Tăng các chỉ số trong xét nghiệm đông máu (PT, INR và aPTT) là phù hợp với các tác dụng của apixaban khi dùng một mình.

Naproxen (500 mg), một chất ức chế P-gp dẫn đến tăng gấp 1,5 lần và 1,6 lần AUC trung bình và C_{max} của apixaban. Kết quả các xét nghiệm đông máu tăng tương ứng được quan sát thấy ở apixaban. Không có thay đổi nào được quan sát thấy về tác dụng của naproxen lên sự kết tập tiểu cầu do acid arachidonic gây ra và không có kéo dài thời gian xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng được quan sát thấy sau khi dùng đồng thời apixaban và naproxen.

Bất chấp những phát hiện này, vẫn có thể có những người có đáp ứng dược lực rõ ràng hơn khi các thuốc kháng tiểu cầu được dùng chung với apixaban. Nên thận trọng khi dùng đồng thời apixaban với SSRI/SNRI, NSAID, ASA và /hoặc các thuốc ức chế P2Y12 vì các thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Có ít kinh nghiệm về việc dùng đồng thời với các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác (chẳng hạn như các thuốc đối kháng thụ thể GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextran hoặc sulfipyrazon) hoặc các thuốc làm tan huyết khối. Vì những thuốc đó làm tăng nguy cơ xuất huyết, không khuyến cáo dùng đồng thời những sản phẩm này với apixaban (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Các liệu pháp đồng thời khác

Không có tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa về mặt lâm sàng nào được quan sát thấy khi apixaban được dùng đồng thời với atenolol hoặc famotidin. Apixaban 10 mg dùng đồng thời với atenolol 100 mg không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nào với dược động học của apixaban. Sau khi dùng hai thuốc cùng nhau, AUC trung bình và C_{max} của apixaban thấp hơn 15% và 18% so với khi dùng apixaban riêng. Apixaban 10 mg dùng chung với famotidin 40 mg không gây ảnh hưởng gì đến AUC hay C_{max} của apixaban.

Tác dụng của apixaban đối với các thuốc khác

Nghiên cứu về apixaban *in vitro* cho thấy không có tác dụng ức chế nào đối với hoạt động của CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 hay CYP3A4 (IC_{50} > 45 µM) và có tác dụng ức chế yếu đối với hoạt động của CYP2C19 (IC_{50} > 20 µM) ở nồng độ cao hơn đáng kể so với nồng độ đỉnh trong huyết tương quan sát được trên bệnh nhân. Apixaban không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ở nồng độ lên đến 20 µM. Do đó, apixaban được dự kiến sẽ không làm thay đổi độ thanh thải qua chuyển hóa của các thuốc dùng đồng thời được chuyển hóa bởi các enzym này. Apixaban không phải là chất ức chế đáng kể của P-gp.

https://trungtamthuoc.com/

Ở những nghiên cứu được tiến hành trên đối tượng khỏe mạnh như mô tả bên dưới, apixaban không làm thay đổi dược động học của digoxin, naproxen hay atenolol một cách có ý nghĩa.

Digoxin

Apixaban (20 mg ngày 1 lần) sử dụng đồng thời với digoxin (0,25 mg ngày 1 lần), một cơ chất của P-gp, không ảnh hưởng đến AUC hay C_{max} của digoxin. Do đó, apixaban không ức chế sự vận chuyển cơ chất qua trung gian P-gp.

Naproxen

Apixaban (10 mg) liều đơn sử dụng đồng thời với naproxen (500 mg), một NSAID được sử dụng phổ biến, không có bất kì tác dụng nào đến AUC hay C_{max} của naproxen.

Atenolol

Apixaban (10 mg) liều đơn sử dụng đồng thời với atenolol (100 mg), một loại thuốc chẹn beta phổ biến, không làm thay đổi dược động học của atenolol.

Than hoạt tính

Cho dùng than hoạt tính làm giảm nồng độ apixaban (xem mục *Quá liều và cách xử trí*).

Tương kỵ thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Những tác dụng không mong muốn sau được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/10000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10000).

Phân loại theo hệ cơ quan	**Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân trưởng thành đã trải qua phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp)**	**Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim, có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (NVAF)**	**Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTEt)**
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			
Thiếu máu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Giảm tiểu cầu	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn hệ miễn dịch			
Quá mẫn, phù do dị ứng và sốc phản vệ	Hiếm gặp	Ít gặp	Ít gặp
Ngứa	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh			
Xuất huyết não*	Chưa biết	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn mắt			
Xuất huyết ở mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)	Hiếm gặp	Thường gặp	Ít gặp
Rối loạn mạch máu			
Xuất huyết, tụ máu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Hạ huyết áp (bao gồm hạ huyết áp do thủ thuật)	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp
Xuất huyết trong ổ bụng	Chưa biết	Ít gặp	Chưa biết
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất			
Chảy máu cam	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Ho ra máu	Hiếm gặp	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết đường hô hấp	Chưa biết	Hiếm gặp	Hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa			
Buồn nôn	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết tiêu hóa	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết do trĩ	Chưa biết	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết miệng	Chưa biết	Ít gặp	Thường gặp

https://trungtamthuoc.com/

Đi cầu ra máu	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết trực tràng, chảy máu chân răng	Hiếm gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết sau màng bụng	Chưa biết	Hiếm gặp	Chưa biết
Rối loạn gan mật			
Xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng asparat aminotransferase, tăng phosphatase kiềm huyết, tăng bilirubin huyết	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Tăng gamma-glutamyltransferase	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Tăng alanine aminotransferase	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da			
Phát ban da	Chưa biết	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			
Xuất huyết cơ	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu			
Tiểu ra máu	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Rối loạn hệ sinh sản và vú			
Xuất huyết âm đạo bất thường, xuất huyết niệu sinh dục	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc			
Chảy máu nơi dùng thuốc	Chưa biết	Ít gặp	Ít gặp
Kết quả xét nghiệm			
Xét nghiệm máu ẩn dương tính	Chưa biết	Ít gặp	Ít gặp
Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật			
Vết bầm tím	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết sau khi làm thủ thuật (bao gồm tụ máu sau khi làm thủ thuật, xuất huyết ở vết thương, tụ máu nơi châm kim lấy máu và xuất huyết nơi đặt ống thông), vết thương chảy dịch, xuất huyết ở vết rạch mổ (bao gồm cả tụ máu ở vết rạch mổ), xuất huyết do phẫu thuật.	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết do chấn thương.	Chưa biết	Ít gặp	Ít gặp

Thuật ngữ "Xuất huyết não" bao gồm tất cả các xuất huyết nội sọ hoặc trong cột sống, nghĩa là đột quỵ do xuất huyết nhân bèo sẫm, tiểu não trong não thất hoặc dưới màng cứng.

Dùng apixaban có thể liên quan đến tăng nguy cơ xuất huyết ẩn hoặc xuất huyết nhìn thấy được từ bất kì mô hay cơ quan nào, và có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng sẽ khác nhau tùy theo vị trí và mức độ hoặc quy mô xuất huyết (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Đặc tính dược lực học*).

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Ở Việt Nam hiện chưa có thuốc giải độc apixaban. Dùng quá liều apixaban có thể dẫn đến nguy cơ xuất huyết cao hơn. Trong trường hợp bị biến chứng xuất huyết, phải ngưng điều trị và điều tra nguyên nhân gây xuất huyết. Tiến hành điều trị thích hợp, ví dụ, cầm máu phẫu thuật hay truyền huyết tương tươi đông lạnh nên được xem xét.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, sử dụng apixaban đường uống trên đối tượng khỏe mạnh với liều dùng tối đa 50 mg mỗi ngày từ 3 đến 7 ngày (25 mg ngày 2 lần trong 7 ngày hoặc 50 mg ngày 1 lần trong 3 ngày) không có tác động bất lợi có ý nghĩa lâm sàng.

Ở đối tượng khỏe mạnh, sử dụng than hoạt tính lúc 2 đến 6 giờ sau khi uống một liều 20 mg apixaban làm giảm lần lượt 50% và 27% AUC trung bình của apixaban và không ảnh hưởng đến C_{max}. Thời gian bán thải trung bình của apixaban giảm từ 13,4 giờ khi apixaban được dùng một mình xuống lần lượt 5,3 giờ và 4,9 giờ khi dùng than hoạt tính lúc 2 và 6 giờ sử dụng apixaban. Do đó, sử dụng than hoạt tính có thể có ích trong việc điều trị quá liều apixaban hoặc vô tình nuốt apixaban.

Nếu tình trạng xuất huyết đe dọa đến tính mạng không thể kiểm soát được bằng các biện pháp nói trên, có thể xem xét sử dụng phức hợp prothrombin đậm đặc hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp. Đã thấy sự đảo ngược các tác

https://trungtamthuoc.com/

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN

dụng được lực của apixaban, như thể hiện bởi các thay đổi trong xét nghiệm sản sinh thrombin ở cuối quá trình truyền và đạt giá trị ban đầu trong vòng 4 giờ sau khi bắt đầu quá trình truyền PCC 4 yếu tố trong 30 phút ở các đối tượng khỏe mạnh. Tuy nhiên, không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng các sản phẩm PCC 4 - yếu tố để đảo ngược quá trình xuất huyết trên những bệnh nhân dùng apixaban. Hiện chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng yếu tố VIIa tái tổ hợp trên những bệnh nhân dùng apixaban. Có thể xem xét và điều chỉnh lại liều cho yếu tố VIIa tái tổ hợp tùy thuộc sự cải thiện của tình trạng xuất huyết.

Nếu có chuyên gia về đông máu tại cơ sở, nên xem xét tham khảo ý kiến của họ về đông máu trong trường hợp xuất huyết nghiêm trọng.

Thẩm tách máu làm giảm 14% AUC của apixaban ở các đối tượng mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), khi một liều đơn apixaban 5 mg được cho dùng qua đường uống. Do đó, thẩm tách máu nhiều khả năng không phải là một cách hiệu quả để kiểm soát quá liều apixaban.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc kháng đông, thuốc ức chế trực tiếp yếu tố Xa.

Mã ATC: B01 AF02

Cơ chế tác động

Apixaban là một chất dùng qua đường uống ức chế mạnh, trực tiếp, có hồi phục và có tính chọn lọc cao tại vị trí tác động của yếu tố Xa. Apixaban không đòi hỏi phải có antithrombin III để có tác dụng kháng đông máu. Apixaban ức chế yếu tố Xa tự do và yếu tố Xa đã gắn huyết khối và hoạt tính của prothrombinase. Apixaban không có tác động trực tiếp liên lên kết tập tiểu cầu nhưng gián tiếp ức chế kết tập tiểu cầu khởi phát bởi thrombin. Bằng cách ức chế yếu tố Xa, apixaban ngăn cản sự hình thành thrombin và sự phát triển cục máu đông.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của apixaban là khoảng 50% đối với liều lên đến 10 mg. Apixaban được hấp thu nhanh với nồng độ tối đa (C_{max}) xuất hiện 3 đến 4 giờ sau khi dùng thuốc. Dùng cùng với thức ăn không ảnh hưởng tới AUC hay C_{max} của apixaban ở liều 10 mg. Apixaban có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Apixaban có dược động học tuyến tính với nồng độ thuốc trong máu tăng tỷ lệ thuận với liều, đối với các liều lên đến 10 mg dùng đường uống, ở liều ≥ 25 mg, sự hấp thu của apixaban bị hạn chế bởi tốc độ hòa tan nên sinh khả dụng giảm xuống. Các chỉ số về nồng độ apixaban thể hiện độ biến thiên từ thấp tới trung bình được phản ánh bởi hệ số biến thiên (coefficients of variation - CV) trong từng đối tượng và giữa các đối tượng lần lượt là ~20% và ~30%.

Sau khi dùng đường uống 10 mg apixaban dưới dạng 2 viên nén 5 mg nghiền nát khuấy vào 30 mL nước, nồng độ thuốc trong máu là tương tự như nồng độ thuốc trong máu sau khi dùng đường uống 2 viên nén 5 mg nguyên viên. Sau khi dùng đường uống 10 mg apixaban dưới dạng 2 viên nén 5 mg nghiền nát cùng 30 g táo xay nhuyễn, C_{max} và AUC giảm tương ứng là 20% và 16% so với khi dùng 2 viên nén 5 mg nguyên viên. Mức giảm này của nồng độ thuốc trong máu không được xem là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Sau khi cho dùng một viên nén apixaban 5 mg nghiền nát phân tán trong 60 mL D5W và đưa vào qua một ống thông mũi dạ dày, nồng độ thuốc trong máu là tương tự như nồng độ thuốc trong máu đã thấy trong các thử nghiệm lâm sàng khác có liên quan đến các đối tượng khỏe mạnh dùng đường uống liều đơn viên nén apixaban 5 mg.

Với đặc tính dược động học có thể dự đoán và tỷ lệ với liều của apixaban, kết quả sinh khả dụng từ các nghiên cứu đã được tiến hành có thể áp dụng đối với các liều apixaban thấp hơn.

Phân bố

Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương ở người là khoảng 87%. Thể tích phân bố (Vss) là khoảng 21 lít.

Chuyển hóa sinh học và thải trừ

Apixaban được thải trừ qua nhiều con đường. Ở liều apixaban dùng trên người, khoảng 25% được thải trừ ở dạng các chất chuyển hóa, với phần lớn được đào thải qua phân. Thải trừ apixaban qua thận chiếm khoảng 27% tổng lượng thanh thải. Thải trừ thêm qua mật và trực tiếp qua ruột được quan sát thấy lần lượt trong các nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng.

Apixaban có độ thanh thải tổng cộng khoảng 3,3 L/giờ và thời gian bán thải khoảng 12 giờ.

Sự khử nhóm O-methyl và hydoroxyl hóa tại nhóm 3-oxo piperidin là những phản ứng chuyển hóa sinh học chính. Apixaban được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4/5 và một phần nhỏ qua CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, và 2J2. Apixaban dạng chưa chuyển hóa là thành phần chính liên quan đến thuốc trong huyết tương ở người và không có chất chuyển hóa có hoạt tính nào được tìm thấy trong máu. Apixaban là một cơ chất của các protein vận chuyển, P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP).

Suy thận

https://trungtamthuoc.com/

Suy giảm chức năng thận không gây ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh của apixaban. Nồng độ trong máu của apixaban tăng tương ứng với độ suy giảm của chức năng thận, đánh giá qua độ thanh thải creatinin. Ở người bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 51-80 ml/phút), trung bình (độ thanh thải creatinin 30-50 ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút), nồng độ apixaban trong huyết tương (AUC) tăng lần lượt 16%, 29% và 44% so với người có độ thanh thải creatinin bình thường. Không có bằng chứng là suy thận tác động đến mối tương quan giữa nồng độ apixaban trong huyết tương và hoạt tính kháng yếu tố Xa.

Ở những đối tượng bị suy thận giai đoạn cuối (End stage renal disease-ESRD), AUC của apixaban tăng lên 36% khi dùng liều đơn apixaban 5mg ngay lập tức sau khi thẩm tách máu, so với AUC quan sát thấy ở đối tượng có chức năng thận bình thường. Việc thẩm tách máu, bắt đầu hai giờ sau khi dùng liều đơn apixaban 5mg làm giảm AUC của apixaban 14% trên nhưng đối tượng ESRD này, tương ứng với độ thanh thải qua thẩm tách của apixaban là 18ml/phút. Do đó, thẩm tách máu nhiều khả năng không phải là một cách hiệu quả để kiểm soát quá liều apixaban.

Suy gan

Trong một nghiên cứu so sánh 8 đối tượng bị suy gan nhẹ, Child-Pugh A điểm 5 (n = 6) và điểm 6 (n = 2), và 8 đối tượng bị suy gan trung bình, Child-Pugh B điểm 7 (n = 6) và điểm 8 (n = 2), đối chiếu với 16 đối tượng khỏe mạnh, dược động học và dược lực học liều đơn của apixaban 5mg không thay đổi ở các đối tượng bị suy gan. Các thay đổi trong hoạt tính kháng yếu tố Xa và INR tương đương với nhau giữa các đối tượng bị suy gan nhẹ và trung bình và đối tượng khỏe mạnh.

Người lớn tuổi

Bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi) có nồng độ trong huyết tương cao hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi, với giá trị AUC trung bình cao hơn khoảng 32% và không chênh lệch trong C_{max}.

Giới tính

Nồng độ trong máu của apixaban ở nữ giới cao hơn khoảng 18% so với nam giới.

Nguồn gốc dân tộc và chủng tộc

Kết quả qua các nghiên cứu pha I không cho thấy sự khác biệt rõ ràng về dược động học của apixaban giữa các đối tượng là người da trắng, người Châu Á và người da đen/người Mỹ gốc Phi. Phân tích dược động học theo quần thể trên các nhóm đối tượng bệnh nhân dùng apixaban nhìn chung là nhất quán với các kết quả của nghiên cứu pha I.

Cân nặng cơ thể

Khi so sánh với những đối tượng có cân nặng từ 65 đến 85kg thì nhóm có cân nặng > 120 kg có nồng độ apixaban trong máu thấp hơn khoảng 30% và nhóm có cân nặng < 50 kg có nồng độ apixaban trong máu cao hơn khoảng 30%.

Mối tương quan dược động học/dược lực học

Mối tương quan dược động học/dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ apixaban trong huyết tương và nhiều tiêu chí đánh giá dược lực học (hoạt tính kháng yếu tố Xa, INR, PT, aPTT) đã được đánh giá sau khi dùng phạm vi liều rộng (0,5 – 50mg). Mối tương quan giữa nồng độ apixaban trong huyết tương và hoạt tính kháng yếu tố Xa được mô tả rõ nhất bằng mô hình tuyến tính. Mối tương quan PK/PD quan sát được ở các bệnh nhân nhất quán với mối tương quan thiết lập ở các đối tượng khỏe mạnh.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng và độ ẩm, nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC: TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

Getz Pharma (Private) Limited
Plot No. 29-30, Sector 27, Korangi Industrial Area, Karachi, Pakistan